Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg
(Vorstand: Professor Dr. Fr. v. Bruchhausen)

Beiträge zur Konstitution des Oxyacanthins

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

am 1. Dezember 1937

vorgelegt von

Johann-Hermann Busch

aus Bremen.

Würzburg 1937

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg

Berichterstatter:

Professor Dr. Fr. v. Bruchhausen.

Professor Dr. G. F. Fischer.

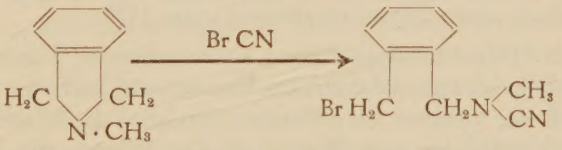
Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 1937.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

Die Isochinolinalkaloide haben bis auf wenige Ausnahmen ein großes und kompliziert aufgebautes Molekül. Zum Studium ihrer Konstitution hat man sie bis zu den kleinsten Bausteinen abzubauen versucht und dabei verschiedene Wege erfolgreich beschritten. Die bekannteste und wichtigste Methode ist die der erschöpfenden Methylierung von Aminen nach Hofmann. Diese als der Hofmann'sche Abbau bezeichnete Methode des Abbaus quartärer Ammoniumverbindungen hat gerade bei der Erforschung der Alkaloide ihre große Bedeutung gezeigt. Neben diesem Hofmann'schen Abbau hat Emde noch einen weiteren Abbau quartärer Ammoniumverbindungen unter Verwendung von Natriumamalgam aufgefunden, der gleichfalls bedeutungsvoll ist. Schließlich ist noch die v. Braun'sche Methode zu erwähnen, die durch Anlagerung von Bromcyan an tertiäre Amine einen Abbau durch Ringsprengung zeigt.

J. v. Braun [1]) hatte nämlich bei seinen Versuchen mit Isoindolbasen Beobachtungen gemacht, die ihm auch für die Klärung der Isochinolinalkaloide wertvoll zu sein schienen. Seine Versuche bestanden in der Feststellung von Bromcyananlagerungsprodukten an N-methylierten Dihydroindolbasen (I). Er hatte dabei beobachtet, daß bei der Anlagerung des Bromcyans keine Entmethylierung eintritt, sondern wegen der ringförmigen Bindung von Benzylresten eine Ringsprengung stattfindet (II). Somit war es möglich, tertiäre Amine abzubauen.

I.  II.

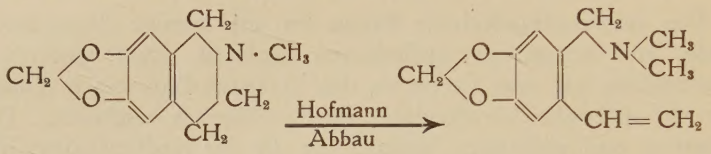
v. Braun (l. c.) glaubte nun, daß sich diese Versuche mit Erfolg auf die Isochinolinringe würden übertragen lassen. Seine Annahme wurde durch Versuche an Isochinolinalkaloiden bestätigt [2]). In aufschlußreichen Versuchen an Hydrohydrastinin (III) und Hydrokotarnin (V) erkannte er, daß die Aufsprengung durch Bromcyan anders als beim Hofmann'schen Abbau verläuft. Er hatte damit eine zweite

[1]) B 43, 1353.
[2]) B 49, 2624.

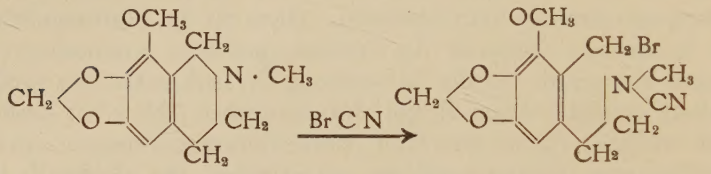
Möglichkeit des Abbaus in allen den Fällen geschaffen, wo der Hofmann'sche Abbau nicht zum Ziele führt, wenn ein bestimmtes Spaltstück erhalten werden soll.

Wenn man sich nun den Abbau nach den verschiedenen Methoden in Formeln erläutert, so ergibt sich folgendes Bild (III bis VI):

III. IV.



V. VI.

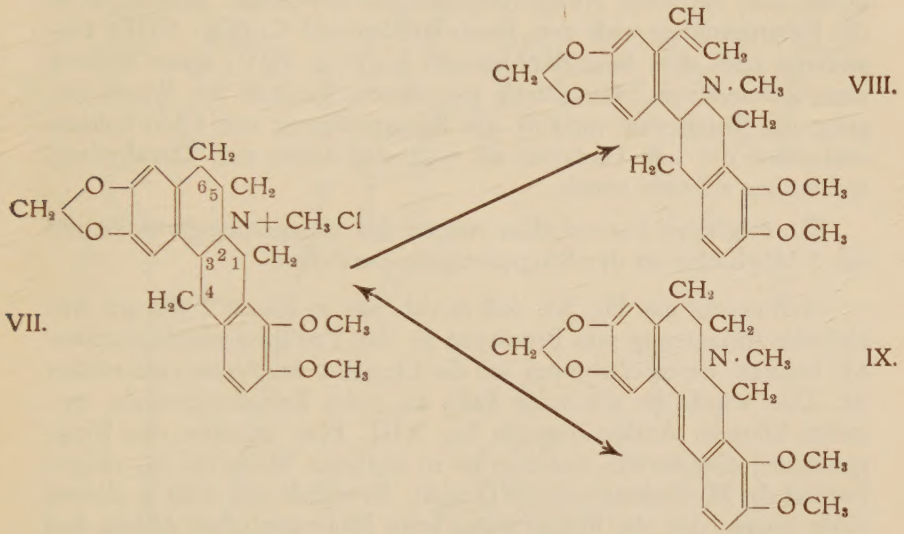


Wie aus den obigen Formeln ersichtlich ist, tritt die Aufsprengung des Stickstoffringes beim Hofmann'schen Abbau zu einem Styrolderivat auf, während bei der Methode nach v. Braun die Ringsprengung nach dem Benzylkohlenstoff erfolgt.

In diesem Zusammenhange sei kurz auf den Hofmann'schen Abbau eingegangen. Das Stickstoffatom ist z. B. im vorliegenden Falle beim Tetrahydroberberin (VII) mit seinen 3 Valenzen an je 1 Kohlenstoffatom gebunden, sodaß theoretisch eine Aufsprengung nach 3 Seiten erfolgen könnte. In der Praxis aber hat sich gezeigt, daß im allgemeinen nur 2 Richtungen davon bevorzugt werden. Und zwar einmal die Aufsprengung zur Vinylseitenkette (VIII) und zum anderen zur Bildung einer Zehnerringkonstitution (IX).

Beim Hofmann'schen Abbau untenstehender Tetrahydroisochinoline spaltet sich nun die quartäre Base sowohl nach der einen Richtung wie nach der anderen auf. Hierbei tritt aber die Möglichkeit ein, daß bei Vorhandensein von Wasser in der Wärme die Zehnerringbase den Ring wieder zu 2 Sechserringen schließt und vermutlich zum Ausgangsprodukt wieder zurückverwandelt. Man muß sich die Reaktion nun so vorstellen, daß der Hofmann'sche Abbau sich abermals am zurückgebildeten Ausgangsprodukt vollzieht und somit wieder einen Teil Abbauprodukt mit der Vinylseitenkette und einen anderen Teil als Zehnerringbase bildet. Letztere kann wieder zurückverwandelt werden und der Abbau wieder eintreten. Hierbei nimmt naturgemäß das Abbauprodukt mit der Vinylseitenkette immer mehr zu, während

die Bildung der Zehnerringbase immer mehr abnimmt. Auf diese Weise ist es nach Pyman [3]) möglich, daß von den zwei Abbauprodukten, die sich nach Hofmann bilden können, nur das Abbauprodukt mit der Vinylseitenkette resultiert (VIII).



Will man nun das zum Zehnerring aufgesprengte Produkt erfassen, muß man nach Pyman (l. c.) im Vakuum arbeiten. Er dampft die wässrige Lösung der N-methylierten Tetrahydroisochinolinbase im Vakuum ein und erhält die Anhydrobase mit Zehnerring (IX). Nur auf diese Weise, unter Ausschluß der Luftoxydation und geringfügigem Wassergehalt, ist der Zehnerring zu erhalten. Durch die Vakuumdestillation wird das entstehende Wasser sofort entfernt und somit die mögliche Umwandlung zum Ausgangsprodukt ausgeschlossen.

Im vorliegenden Falle wurde nicht der Hofmann'sche Abbau verfolgt — er sei nur zum Vergleich angegeben — sondern es sollten die mit Bromcyan erhaltenen Reaktionsprodukte vom Tetrahydroberberin untersucht werden. Dabei bestand die Hoffnung, daß man von einem aufgesprengten und gebromten Reaktionsprodukt (XIII) über verschiedene Umwandlungsprodukte zum Hydrastin gelangen könnte (XXIV).

Bei Anlagerung bezw. Ringsprengung sind 4 verschiedene Möglichkeiten des Abbaus gegeben, denn wie am oben erwähnten Beispiel des Hofmann'schen Abbaus ist auch hier am Tetrahydroberberin (X)

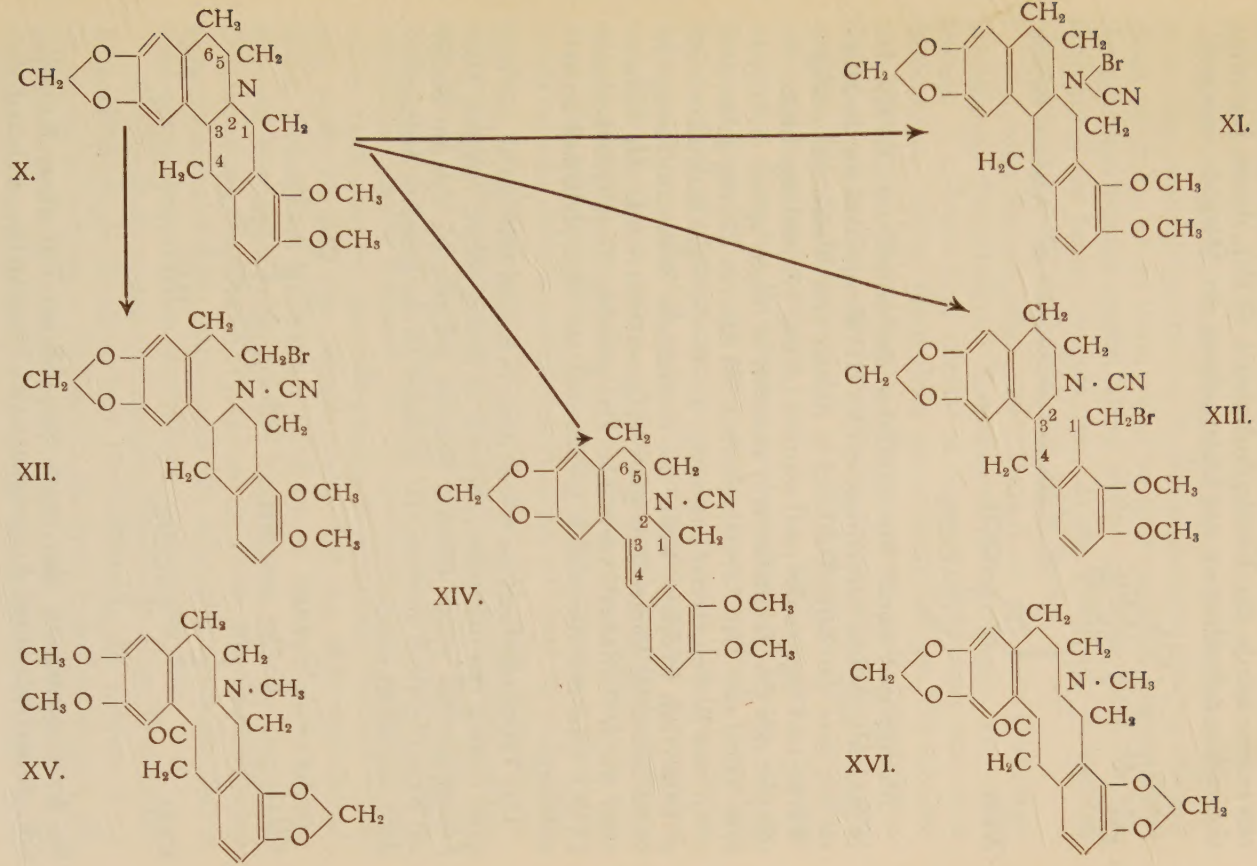
[3]) Journal of Chem. Soc. 103, 817.

das Stickstoffatom ebenfalls mit 3 Kohlenstoffatomen verbunden. Damit sind auch in diesem Falle 3 Richtungen zur Ringsprengung und außerdem 1 Anlagerungsprodukt möglich (XI, XII, XIII, XIV). Aber auch hier sind, wie die Praxis gezeigt hat, nur 2 Richtungen neben dem einfachen Anlagerungsprodukt bevorzugt. Einmal ist es die Ringsprengung nach dem Benzylkohlenstoff C_1 (Fig. XIII), zum anderen nach dem Benzylkohlenstoff C_3 (Fig. XIV) unter Bildung eines Zehnerringes. Gleichartig mit diesem Verlauf der Ringsprengung mit Bromcyan verläuft die Ringsprengung mit Chlorkohlensäureester, der von Gadamer als wichtiges Agens auf Tetrahydroisochinoline erkannt wurde.

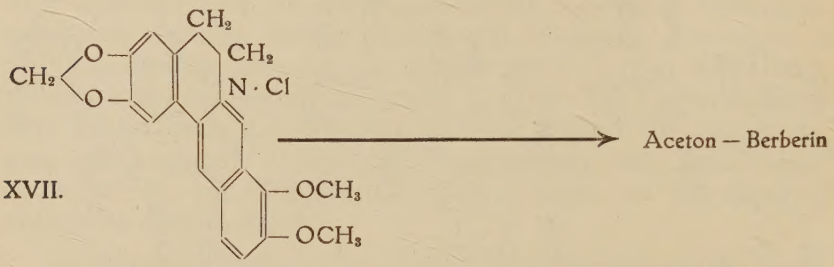
Die folgenden Formelbilder mögen das Anlagerungsprodukt und die 2 Möglichkeiten der Ringsprengung darstellen.

Man ersieht aus Fig. XI, daß es sich hier in diesem Falle um eine einfache Anlagerung von Bromcyan an das Tetrahydroberberinmolekül handelt, letzteres also nur um die Elemente des Bromcyans reicher ist. Dies würde im normalen Falle als erstes Zwischenprodukt entstehen können. Anders dagegen Fig. XIII. Hier ist schon eine Ringsprengung eingetreten, wie man sie in analoger Weise bei der obigen Formel des Hydrokotarnins (VI) sieht. Es würde sich auch in diesem Falle zeigen, daß die Ringöffnung beim Hofmann'schen Abbau und bei der Methode nach v. Braun an verschiedenen Stellen stattfindet. Schließlich kommt noch die dritte Möglichkeit (XIV) hinzu, die sich von den beiden vorhergehenden insofern unterscheidet, als sie nicht bromhaltig ist und außerdem sich bei der Ringöffnung ein Zehnerring bilden würde, deren Grundtypus im Cryptopin (XV) und Protopin (XVI) vorliegt.

Daraus ist zu ersehen, daß bei der Ringöffnung nach v. Braun neben dem primären Anlagerungsprodukt 2 weitere Produkte auftreten können, wodurch sich die Möglichkeit ergibt, die erhaltenen Produkte nach verschiedenen Richtungen hin weiter abzubauen. Eine Prüfung, ob dieselben halogenhaltig sind oder nicht, gibt eine erste Entscheidung, wie die Ringsprengung verlaufen ist.


X.
XI.
XII.
XIII.
XIV.
XV.
XVI.

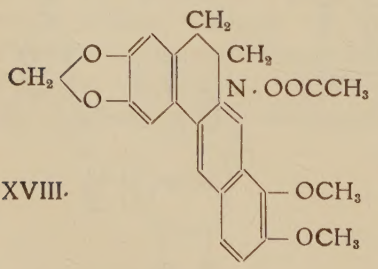
Um die v. Braun'sche Arbeit nun auf ein Isochinolinalkaloid anzuwenden, wurde das Tetrahydroberberin (XIX), dessen Konstitution völlig aufgeklärt ist, zur Untersuchung der Methode verwandt.



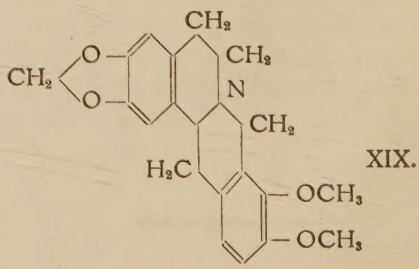
XVII.

Ausgegangen wurde vom käuflichen Berberinchlorid (XVII), das in das leicht lösliche Berberinacetat (XVIII) übergeführt wurde. Hierzu löst man das Berberinchlorid in Aceton und Wasser bei mäßiger Wärme und fügt zu der noch warmen Lösung Natronlauge hinzu. Es scheidet sich das Acetonberberin zunächst in öliger, später in kristalliner Form aus. Das Acetonberberin wird dann in Eisessig gelöst und somit zum Berberinacetat umgesetzt. In 40—50%iger Essigsäure wird es katalytisch hydriert, wobei die theoretische Wasserstoffmenge in verhältnismäßig kurzer Zeit glatt aufgenommen wird. Als Katalysator wurde Platinoxyd verwandt. Das gebildete Tetrahydroberberin (XIX) wird mit Ammoniak gefällt und aus Methylalkohol umkristallisiert.

Das Tetrahydroberberin wurde dann in Benzol heiß gelöst und mit einer Lösung von Bromcyan, ebenfalls in Benzol gelöst, versetzt. Dies Lösungsgemisch wurde mehrere Stunden gekocht, bis sich am Boden ein Kristallgemisch absetzte, das zunächst als das gesuchte Anlageprodukt angesehen wurde.



XVIII.



XIX.

Bei der Untersuchung aber ergab sich, daß ein Teil dieser Kristalle sich als unverändertes Ausgangsmaterial herausstellte, während das

andere ein Gemisch von den 3 möglichen Produkten zu sein schien. Es wurde zunächst aus Benzol fraktioniert kristallisiert, jedoch erwies sich dieser Versuch als wenig geeignet, da kein scharfer Schmelzpunkt zu erreichen war. Die gebromten Reaktionsprodukte schienen sich alle gleich gut in Benzol zu lösen, sodaß zu einem anderen Lösungsmittel übergegangen werden mußte. Dabei stellte sich heraus, daß der Methylalkohol am besten geeignet war, da die Löslichkeit in anderen Lösungsmitteln noch viel größer war als in Benzol.

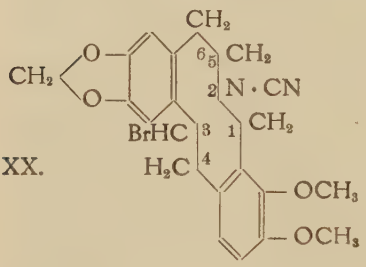
Nun zeigt aber die Arbeit von v. Baun (l. c.), daß beim Umkristallisieren mit Methylalkohol Konstitutionsveränderungen stattfinden können. J. v. Braun (l. c) schreibt in seinen Ausführungen von einer Beobachtung, daß bei Behandlung mit hydroxylhaltigen Flüssigkeiten wie Wasser und Methylalkohol seine gebromten Reaktionsprodukte, die schon an der Luft sehr unbeständig waren, sich vollständig zersetzten. Seine Spaltungsprodukte von Hydrokotarnin (VI) und Hydrohydrastinin waren analog dem in Fig. XIII gezeigten Körper aufgebaut. Sie gaben in wässriger Lösung schon nach kurzer Zeit ihr gesamtes Brom ab und die immer mehr saurer werdende Flüssigkeit ließ das Brom als Bromwasserstoff wieder erkennen. Die Labilität des Broms war so groß, daß andere Umsetzungen nur bei Abwesenheit von Wasser möglich waren. Dies konnte beim Tetrahydroberberinreaktionsprodukt, das an der Luft beständig war, nicht bemerkt werden. Man erhielt bei den weiteren Kristallisationen aus Methylalkohol ein sehr schön kristallisiertes Produkt, während der in der Mutterlauge zurückbleibende Teil ölartig war und nicht kristallisierte. Daraus darf man annehmen, daß vielleicht das primäre Anlagerungsprodukt (XI) in der Mutterlauge verblieb. Gestützt würde diese Annahme noch durch die Tatsache, daß die in der Mutterlauge zurückbleibenden Anteile Reaktion auf Brom zeigten. Das schließlich nach vielen fraktionierten Kristallisationen resultierende Produkt waren rein weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 176°, die in Methylalkohol, Äther, Chloroform und Aceton löslich waren. Das Produkt gab Reaktion auf Brom und zeigte bei der Verbrennung richtige Ergebnisse. Das bromfreie Produkt (XIV) konnte bei dieser Versuchsanordnung nicht gefunden werden, wenn auch die Möglichkeit besteht, daß es vielleicht in der sirupösen Mutterlauge mitenthalten war.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen beim Tetrahydroberberin stehen die Resultate beim Hydrokotarnin von v. Braun (l. c.). In seinem Falle hatte er ein Derivat des Benzylbromids erhalten, das gegen Alkohol noch weniger stabil war als das Benzylbromid selbst. Im hier vorliegenden Falle aber scheint das gebromte Reaktionspro-

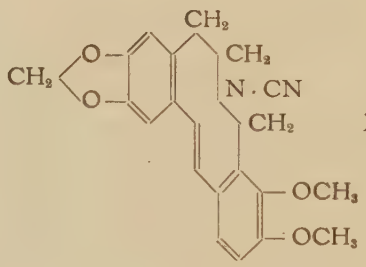
dukt stabiler und läßt das Brom nicht so ohne weiteres abspalten. Man kann daher annehmen, daß hier eine Wanderung des Bromatoms eingetreten ist, wie es Fig. XX veranschaulicht.

Geht man davon aus, daß zur Bildung des Zehnerringes (XXI) intermediär das Brom zunächst an das C_3 (Fig. XX) wandert und hier zur CHBr-Gruppe wird und dann erst sich das Brom als Bromwasserstoff unter Bildung einer Doppelbindung abspaltet, so könnte man schließen, daß in diesem Falle dies erstere Produkt mit dem Zehnerring (XX) als stabile Verbindung gefunden wurde. Sie hat dieselbe empirische Formel $C_{21}H_{21}O_4N_2Br$ wie das zum Benzylkohlenstoff C_1 (Fig. XIII) aufgesprengte.

XX.



XXI.



Während das Benzylbromidderivat mit alkoholischer Silbernitratlösung schon bei gelinder Erwärmung auf dem Wasserbade eine Bildung von Bromsilber zeigen sollte, zeigt das von uns gefundene Reaktionsprodukt erst nach längerem Kochen Abscheidung von Bromsilber. Dadurch wäre ein weiterer Beweis für die Stabilität der vorliegenden Verbindung erbracht.

Um nun diese Theorie zu stützen, wurden in der Literatur[4]) Angaben verfolgt, die über die Beständigkeit von derartigen gebromten Produkten Auskunft geben sollten. Es ergab sich dabei, daß Körper wie di-Brom-di-benzyl nur sehr schwer Brom abzuspalten vermögen. In Fällen, bei denen mit Natriumäthylat gearbeitet wurde, konnte in der Kälte keine Bromabspaltung gefunden werden. Bei vorsichtigen Versuchen, das Brom mit alkoholischer Kalilauge abzulösen, wurde nur 1 Bromatom abgespalten, während das andere stabil blieb. Erst beim Erhitzen in alkoholischer Kaliumhydrosulfidlösung im geschlossenen Rohr bei 100° wurde das zweite Bromatom auch abgesprengt. Wenn man nun annimmt, daß vielleicht im vorliegenden Falle ein ähnlich stabiles Reaktionsprodukt wie das di-Brom-di-benzyl gefun-

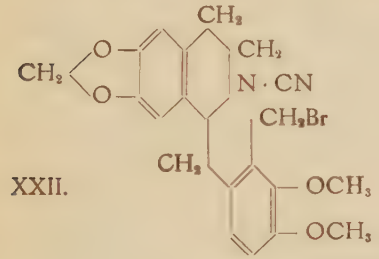
[4]) Journal pr. Ch. 61, 134; Ann. 145, 337; 155, 71. B 24, 1779.

den wurde, so könnte man diesem Körper eine Konstitution wie Fig. XX zeigt, zuerteilen.

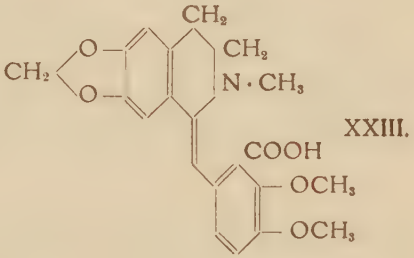
So ist zu erkennen, daß bei den vorliegenden Versuchen im Gegensatz zu den Versuchen von v. Braun vermutlich keine einheitlichen Reaktionsprodukte bei den Ringsprengungen entstehen. Während im vorliegenden Falle als gebromtes Reaktionsprodukt ein stabiler Körper gefunden wurde, zeigte der von v. Braun (l. c.) große Unbeständigkeit. Hinzu kommt noch, daß unser kristallisiertes Produkt nur in sehr kleiner Ausbeute gewonnen wurde, sodaß es kein klares Bild ergab, wie die Aufspaltung bei unbekannten Alkaloiden erfolgen würde.

Außerdem bestand die Absicht, wie anfangs schon erwähnt wurde, das gebromte Reaktionsprodukt (XXII) in Hydrastin (XXIV) überzuführen. Dies ließ sich aber nicht durchführen, da das gebromte Reaktionsprodukt in zu geringer Ausbeute erhalten wurde. Der Übergang zum Hydrastin ließe sich an folgenden Formelbildern erläutern:

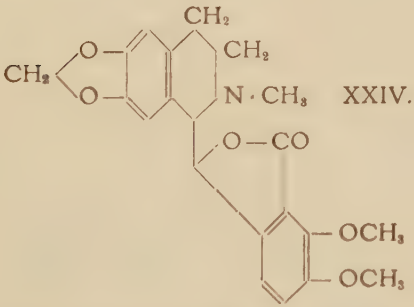
XXII.



XXIII.



XXIV.

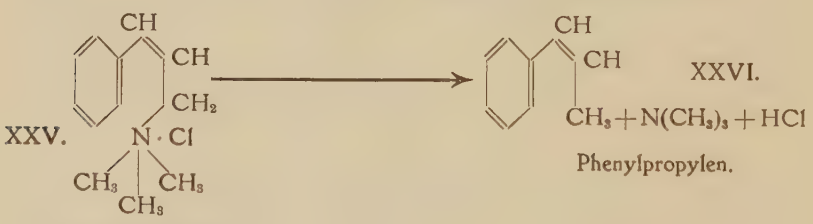


Weiter lassen die Formeln erkennen, daß die Beziehungen zwischen beiden Alkaloiden nicht nur phylogenetischer sondern auch chemischer Natur sind. Würde nämlich diese Versuchsreihe gelingen, wäre damit ein Zusammenhang zwischen beiden Alkaloiden gefunden. Bekanntlich kommt sowohl das Berberin wie das Hydrastin in Hydrastis ca-

nadensis vor. Bedenkt man weiter, daß die Pflanze beide Alkaloide aus denselben Bausteinen aufbaut, wäre damit die Möglichkeit einer Umwandlung von einem Alkaloid in das andere auch durch chemischen Prozeß gegeben.

Damit war für uns die Versuchsreihe beendet, da einmal die Ausbeute des gebromten Reaktionsproduktes so gering war, daß es zu den obigen Versuchen nicht ausreichte, zum anderen waren die dabei erwarteten Erfolge für die Anwendung der später noch zu erörternden Alkaloide nicht eindeutig genug, um zum Abbau auszureichen.

Nachdem so die Möglichkeiten der v. Braun'schen Ringsprengung an Isochinolinalkaloiden nicht zum Ziele geführt hatten und die des Hofmann'schen Abbaus — dieser wird später noch in seinem Wert beim Abbau des Oxyacanthins weiter in die Erscheinung treten — betrachtet wurde, ist jetzt noch die dritte bedeutende Möglichkeit des Abbaus gegeben: der Emde'sche Abbau. Dieser wurde von Faltis [5]) so benannt auf Grund der Arbeiten von Emde[6]), der ihn beim Behandeln von Aminen, die sich vom Zimtalkohol ableiten, mit Natriumamalgam entdeckt hatte. Es zeigt sich nämlich, daß man beim Abbau quartärer Ammoniumverbindungen (XXV), die eine lockere Kohlenstoff-Stickstoffbindung haben, durch Behandlung mit Natriumamalgam zu einem tertiären Amin gelangen kann (XXVI). Dabei wird, wie man annehmen könnte, die Doppelbindung nicht hydriert.



XXV. Cinnamyl-trimethyl-ammoniumchlorid

XXVI. Phenylpropylen.

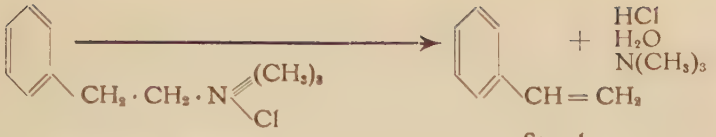
Weiter zeigte sich, daß der Abbau in anderer Richtung als beim Hofmann'schen Abbau geschah. Aber auch Fälle kamen vor, in denen nach der Behandlung mit Natriumamalgam der Hofmann'sche Abbau resultierte. Dies geschah beispielsweise beim Abbau der quartären Phenäthylverbindungen. In beiden Fällen ergaben sich Produkte nach der Formel (XXVII)

---

[5]) Monatshefte Chemie 42, 327 u. 377; 43, 207.

[6]) Arch. d. Ph. 244, 287; Ann. 391, 88.

XXVII.



Phenäthyl-trimethyl-ammoniumchlorid

Styrol

Um nun ein klares Bild zu bekommen, in welchem Falle der Emdesche oder der Hofmann'sche Abbau eintritt, setzten Emde und Kull [7]) eine Reihe von Versuchen an und ermittelten die Abbauprodukte. Dabei fanden sie, daß immer dann der Hofmann'sche Abbau eintrat, wenn eine quartäre Ammoniumverbindung Phenäthylreste enthielt. Trat dann beim Abbau eine neue Doppelbindung auf und diese dann zu den früheren Doppelbindungen in Konjugation, dann war immer ein Abbau analog dem Hofmann'schen Abbau entstanden (XXVIII).

XXVIII.

N-dimethyl-tetra-hydro-isochinoliniumchlorid

o-Vinyl-benzyl-dimethyl-amin

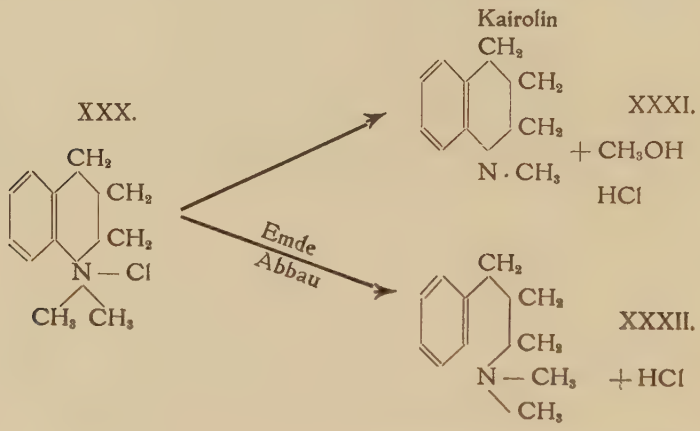
Schwieriger war es festzustellen, ob in jedem anderen Falle der Emde'sche Abbau eintrat. Und da kamen die Forscher nach vielen Versuchen, die sie angestellt hatten, zu folgenden Erwägungen für die Bildung des Abbaus nach Emde.

Wie schon oben erwähnt, gingen ihre Versuche von Aminen aus, die sich vom Zimtalkohol ableiten. So versuchten sie das Cinnamyl-Trimethyl-Ammoniumchlorid mit Natriumamalgam zu behandeln und erhielten dabei eine Spaltung der Kohlenstoff-Stickstoffbindung (XXVI). Erstaunlicherweise trat bei entsprechender Allylverbindung keine Veränderung durch Natriumamalgam auf. Dagegen ließen sich wieder die Benzylverbindungen ohne Schwierigkeiten in Toluol und Trimethylamin spalten (XXIX).

XXIX.

[7]) Arch. d. Ph. 272, 469.

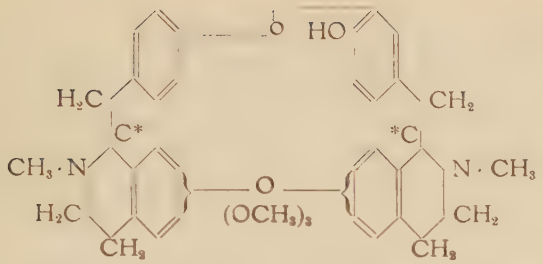
Bei der Einwirkung von Natriumamalgam auf Chinolinderivate (XXX) resultierte der Emde'sche Abbau. Da hier jedoch die alkalische Wirkung neben der hydrierenden in Erscheinung tritt, wird außer dem Emde'schen Abbau (XXXII) noch vom Ausgangsprodukt in einer zweiten Reaktion die Methylgruppe in Form von Alkohol abgespalten und es resultiert das entmethylierte Ausgangsprodukt (XXXI). So wird z. B. das N-di-Methyltetrahydrochinoliniumchlorid nach folgender Formel gespalten:



Phenopropyl-N-dimethyl-amin

Substituierten sie nun die Benzpiperidine, so trat je nach der Substitution entweder der Emde'sche Abbau (vgl. Fig. XXXII) oder eine Abspaltung von Alkohol (vgl. XXXI) auf.

Bei Benzylisochinolinderivaten (XXXIII), wie wir sie in der Reihe der Isochinolinalkaloide finden, beobachteten sie, wenn das zwischen dem Stickstoffatom und dem Benzolring enthaltene Kohlenstoffatom — z. B. in Fig. XXXIII das C* — substituiert war, daß dann beim ersten Abbau mit Natriumamalgam der Emde'sche Abbau eintrat und daß der weitere Abbau mit Natriumamalgam nach Hofmann geleitet wurde. Dies wird auch bestätigt durch die später noch erörterten Abbaumethoden an Isochinolinalkaloiden wie Oxyacanthin und Berbamin, deren Formel unten folgt (XXXIII).



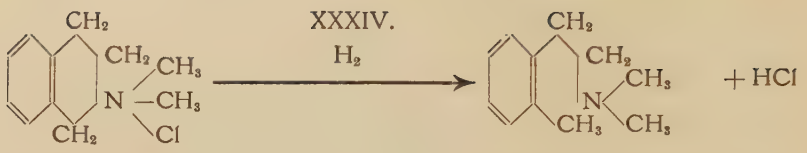
XXXIII.

So haben Emde und Kull (l. c.) an vielen Versuchen den Emdeschen Abbau studieren können. Offen blieb nur die Frage, wie der Abbau bei Körpern, auf die der Emde'sche Abbau nicht anzuwenden war, zu ermöglichen wäre. Um auch über ihren fraglichen Abbau Aufschluß zu erhalten, haben Emde und Kull [8]) in einer weiteren Veröffentlichung Versuche beschrieben, bei denen sie durch katalytische Hydrierung einen Abbau analog dem Emde'schen erreicht haben. Sie bauten ihre Versuche auf der Tatsache auf, daß Allyl- und Cinnamyltrialkyl-ammoniumchloride bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Platinkatalysatoren aufspalten. An der Kohlenstoffdoppelbindung werden sie nur in sehr geringem Maße hydriert, während in der Hauptsache eine Lösung an der Kohlenstoff-Stickstoffbindung eintritt. Sie zerfallen dabei in tertiäre Amine und primär in Kohlenwasserstoffe (XXVI). Überhaupt ersahen sie, daß der Abbau quartärer Ammoniumverbindungen bei der katalytischen Hydrierung in vielen Fällen anders verlief als bei der Behandlung mit Natriumamalgam. So wurden bei der katalytischen Hydrierung und der Behandlung mit Natriumamalgam quartäre Phenyl-trialkylammoniumchloride glatt zu tertiärem Amin und Benzol, Benzyl-trialkyl-ammoniumchloride zu tertiärem Amin und Toluol abgebaut (Fig. XXIX).

Die Benzpiperidine dagegen zeigten z. T. einen ganz anderen Abbau bei der katalytischen Hydrierung. Während die Tetrahydrochinolinmethylhalogenide, soweit es sich bei der Einwirkung von Natriumamalgam um den Emde'schen Abbau handelte, in beiden Fällen dieselben Abbauprodukte (Fig. XXXII) ergaben, waren die hydrierten Produkte von den Tetrahydroisochinolinmethylhalogeniden stark abweichend. Im ersteren Falle wurde mit Natriumamalgam o-Vinylbenzyl-dimethyl-amin (Fig. XXVIII), im letzteren bei der katalytischen Hydrierung tertiäres o-Tolyl-äthyl-dimethyl-amin (XXXIV) erhalten.

---

[8]) Arch. d. Ph. 274, 173.

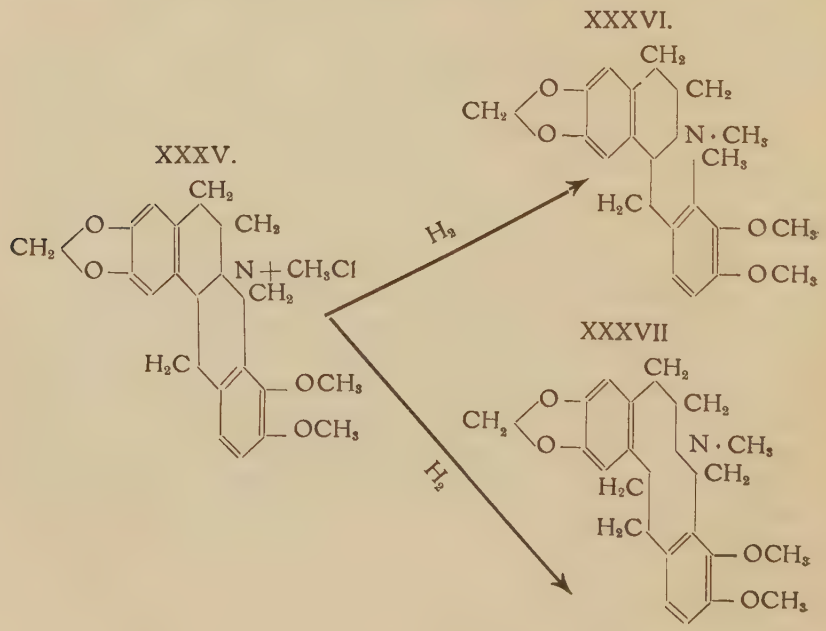


N-dimethyl-tetra-hydro isochinolinumchlorid

o-Tolyl-aethyl-dimethyl-amin

Im folgenden soll nun über die Versuche berichtet werden, die auf Grund der oben gemachten Erkenntnisse an Isochinolinalkaloiden vorgenommen wurden. Um den Verlauf der Reaktion genau verfolgen zu können, wurde zunächst ein einfacher Körper, das Benzyl-trimethyl-ammoniumchlorid aufgebaut und der katalytischen Hydrierung mit Palladiumchlorür unterzogen. Wie zu erwarten war, wurde er glatt zum Toluol und Trimethylamin abgebaut (XXIX).

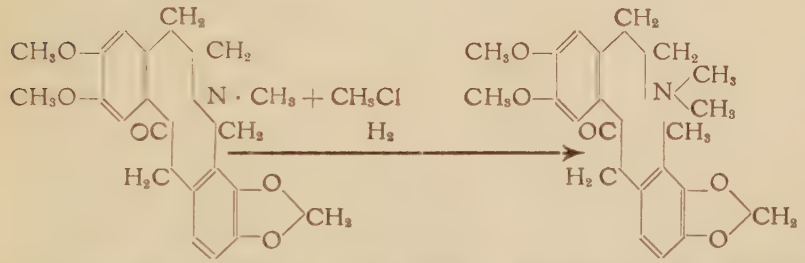
Als erstes Alkaloid aus der Isochinolinreihe wurde das Tetrahydroberberin (XXXV) herangezogen, von dem nach bekannter Methode das Jodmethylat und das Chlormethylat hergestellt wurde. Zur katalytischen Hydrierung sollte letzteres mit Platinoxyd geschüttelt werden. Dabei sollten folgende Reduktionen mit Ringöffnung zu erwarten sein (XXXVI und XXXVII):



Schon an der nur sehr schwachen Wasserstoffaufnahme konnte erkannt werden, daß der gewünschte Abbau nicht eingetreten war. Bei der Aufarbeitung des Produktes über das Pikrat konnte keine Veränderung des Ausgangsmaterials festgestellt werden.

Ein weiteres Isochinolinalkaloid von der Konstitution einer Zehnerringbase, das Kryptopin (XXXVIII), wurde der katalytischen Hydrierung unter denselben Bedingungen wie oben unterworfen. Hier sollte die Aufsprengung des Zehnerringes bei der katalytischen Reduktion besonders leicht geschehen und man sollte folgenden Gang erwarten (IXL):

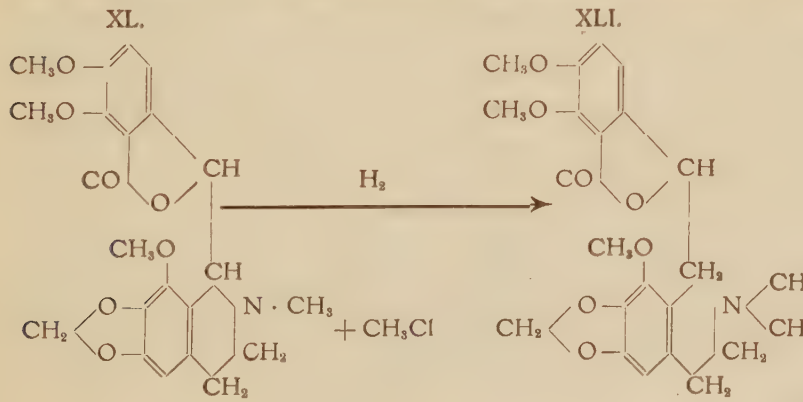
XXXVIII. IXL.



Auch in diesem Falle konnte keine Wasserstoffaufnahme festgestellt werden und das Ausgangsmaterial wurde über das Pikrat unverändert identifiziert.

Noch ein weiterer Versuch mit Narkotin (XL), ebenfalls zu den Isochinolinalkaloiden gehörig, wurde angesetzt. Wie oben beschrieben, wurde auch hier unter denselben Bedingungen verfahren und auch in diesem Falle keine Wasserstoffaufnahme erzielt. Das Pikrat erwies sich auch hier als unverändertes Ausgangsmaterial. Die Hydrierung hätte den Abbau nach untenstehender Formel bewirken müssen (XLI).

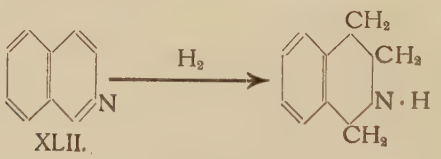
XL. XLI.



Angestellte Versuche zur Hydrierung mit Natriumamalgam führten auch bei dem obengenannten Alkaloid Narcotin nicht zum Erfolg. Lediglich ein Versuch, um die Aktivität des Katalysators an einer Stilbendoppelbindung, wie sie in der Oxyacanthinmethinbase, die noch später besprochen wird, enthalten ist, festzustellen, ergab ein positives Ergebnis. Somit war angezeigt, daß der angewandte Katalysator einwandfrei war; denn das nicht substituierte Stilben wurde mit Platinoxyd in der Schüttelapparatur hydriert und innerhalb von einer knappen Stunde war die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Doppelbindung war hydriert, denn es resultierte in quantitativer Ausbeute di-Phenyl-äthan.

Da alle Spaltungsversuche durch Hydrierung mit Isochinolinalkaloiden negativ verlaufen waren, sollte nach der Arbeit von Emde und Kull (l. c.) Isochinolin (XLII) zum Tetrahydroisochinolin (XLIII) katalytisch hydriert werden.

Wenn auch in der Arbeit selbst festgestellt wurde, daß die Wasserstoffaufnahme sehr langsam vonstattengehe — für 30 gr wurden etwa 66 Stunden benötigt —, so konnte für 10 gr Isochinolin in einer Zeit von etwa 32 Stunden nicht die berechnete Menge Wasserstoff angelagert werden. Schon vor diesem Zeitpunkt hatte die Aufnahme praktisch aufgehört und konnte auch nach Zusatz von weiterem Katalysator nicht wieder gesteigert werden.

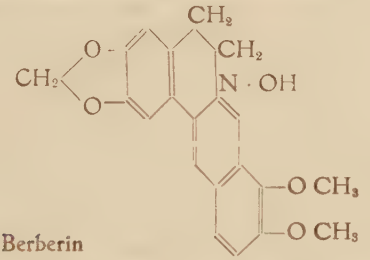


XLII. XLIII.

So war es trotz der verschiedenen Versuche nicht möglich gewesen, die von Emde (l. c.) aufgezeigten Möglichkeiten der katalytischen Hydrierung beim Abbau auch auf die Isochinolinalkaloide anzuwenden. Nur der eine Versuch — zur Prüfung der Aktivität des Katalysators — eine Stilbendoppelbindung zu hydrieren, war gelungen und hatte die schon früher vermutete Möglichkeit, die in der Oxyacanthin-Methinbase enthaltene Stilbendoppelbindung hydrieren zu können, bestätigt. Es sollte auf Grund dieses positiven Versuches erneut auch ihre Hydrierbarkeit versucht werden. Bislang waren die Versuche diese Doppelbindung zu hydrieren fehlgeschlagen, sodaß andere Wege des Abbaus für die Ermittlung der noch ungeklärten Frage im Oxyacanthinmolekül gesucht werden sollten.

Das Oxyacanthin ist als Nebenalkaloid mit dem Berberin in berberis vulgaris und berberis aquifolium aus der Familie der Berberidaceen enthalten.

Das Berberin (XLIV), das in seiner Konstitution schon früh aufgeklärt wurde, stellt eine quartäre Base dar, während die Nebenalkaloide, das Oxyacanthin und Berbamin, — heute weiß man, daß letzteres strukturisomer mit dem Ocyacanthin ist — tertiäre Basen sind. Ihre vollständige Aufklärung ging sehr langsam voran und auch heute sind ihre Konfigurationen noch nicht völlig erkannt.



XLIV.

Berberin

Das Oxyacanthin, das abweichned vom Berberin aufgebaut ist, wurde zuerst von Wacker [9]) entdeckt und erhielt auch von diesem seinen Namen. Das ihm ähnliche Berbamin wurde von O. Hesse [10]) gefunden, der sowohl wie E. Schmidt [11]) und Schüler die Untersuchungen der Vorgänger fortsetzte.

In größeren Untersuchungen befaßten sich zuerst mit der Aufklärung des Oxyacanthins O. Hesse [11]) und Pommerehne [11]), die unabhängig voneinander untersuchten, die Bruttoformel für das Oxyacanthin zu finden. O. Hesse (l. c.) fand dabei eine Formel mit $C_{18}H_{19}O_3N$, während Pommerehne (l. c.) eine solche mit $C_{19}H_{21}O_3N$ angab. Bei der Methoxylbestimmung fanden beide übereinstimmende Werte von 1,5 Methoxylgruppen.

Um nun eine ganze Zahl für die Methoxylgruppen zu erhalten, lag es nahe, das Molekulargewicht zu verdoppeln. Aber Pommerehne (l. c.) lehnte diesen Gedanken ab mit der Begründung, das Oxyacanthin trage mehr den Charakter einer einsäurigen Base als einer zweisäurigen; denn es gelang ihm nicht ein Monojodmethylat des Oxyacanthins zu erhalten, weshalb er die Ansicht der doppelten Basizität verwarf.

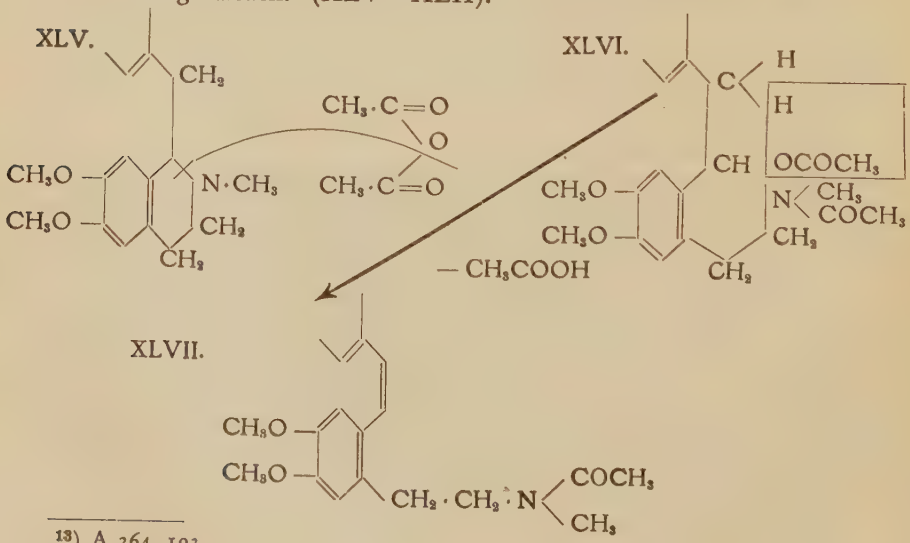
Aufklärung über die mögliche Verdopplung der Oxyacanthinformel gaben zuerst Späth und Kolbe [12]) und Gadamer und W. v.

[9]) C 1861, 332.
[10]) B 19, 1172.
[11]) Ann. 233, 127; daselbst weitere Angaben.
[12]) B 58, 2280.

Bruchhausen [13]), die fast gleichzeitig aber unabhängig voneinander bei der weiteren Aufklärung der Formel die empirische Zusammensetzung mit $C_{38}H_{42}O_6N_2$ (G. und W. v. B.) und $C_{37}H_{40}O_6N_2$ (Späth) angaben. Heute weiß man, daß die letztere Formel von Späth (l. c.) die noch heute vertretene richtige Formel darstellt. Weiterhin erkannte Späth (l. c.), daß eine phenolische Hydroxylgruppe im Molekül vorhanden sei, die er mit der leichten Löslichkeit in Alkalien unter Phenolatbildung stützte. Auch trat bei Methylierung des Oxyacanthins eine Methoxylgruppe mehr auf und die neue Verbindung war in Alkalien nicht mehr löslich.

3 Sauerstoffatome erkannte Späth (l. c.) ebenfalls als zu Methoxylgruppen gehörig an und fand so durch die Verdopplung der Formel, wie er sie angenommen hatte, die Richtigkeit der Bestimmung von Pommerehne (l. c.) völlig bestätigt. Somit hatten Späth und Kolbe (l. c.) 4 Sauerstoffatome von den 6 vorhandenen geklärt. Die Funktionen der beiden noch fehlenden blieben ihnen noch unbekannt. Sie sprachen die Möglichkeit einer ätherartigen Bindung aus.

Gadamer und Späth (l. c.) erkannten zu gleicher Zeit aus den Versuchen von Pommerehne (l. c.), der zum Nachweis der Hydroxylgruppen Acetylierungsversuche angestellt hatte, wie die Stickstoffe im Molekül des Oxyacanthins gelagert sind. Beim Kochen der freien Base mit Acetylchlorid und Essigsäureanhydrid erhielt er Körper von nicht mehr basischem Charakter. Ohne Zweifel hatte unter Aufsprengung des heterozyklischen Ringes eine Azylierung am Stickstoffatom stattgefunden. (XLV—XLII).



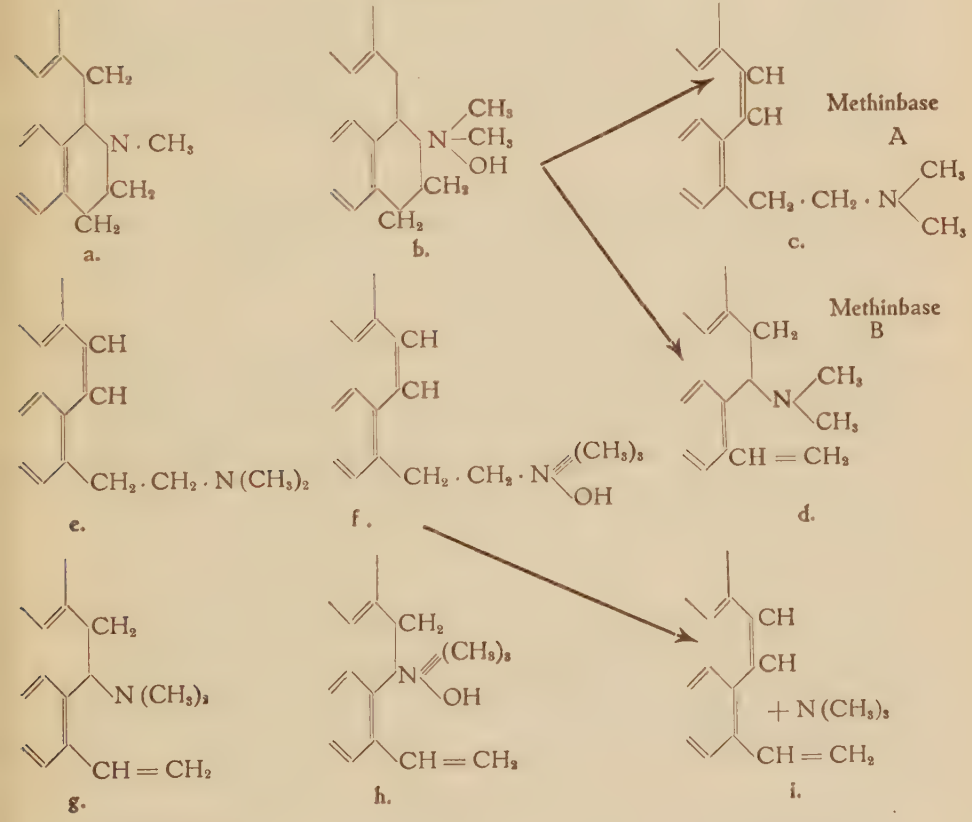
[13]) A 264, 193.

Wegen der leichten Aufspaltbarkeit der Stickstoffringe mit Azylierungsmitteln, ebenso mit Chlorkohlensäureester — diese Verbindung hat Gadamer als sicherstes Agens angegeben — wurden die Stickstoffringe als Derivate der Tetrahydroisochinolinreihe gedeutet.

Eine ähnliche Erscheinung hat Faltis [14]) am Isochondodendrin beobachtet. Nur soviel sei hier davon gesagt: Baut man sich aus zwei N-methylierten Coclaurinen (s. später) das Isochondodendrin (s. später) auf, so erhält man ungefähr die empirische Formel des Oxyacanthins.

Durch den Hofmann'schen und Emde'schen Abbau wurden die Tetrahydroisochinolinringe weiter gestützt. Wie man den Verlauf erwartet hatte, geschah er vorschriftsmäßig.

XLVIII.



14) Monatshefte f. Chemie 42, 311.

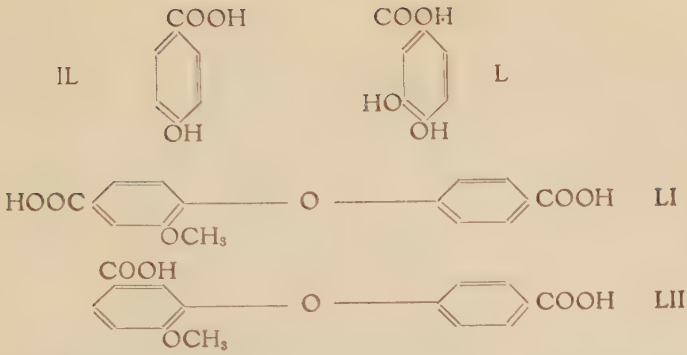
Der Hofmann'sche Abbau (XLVIII a—d), der wie von Späth am methylierten Oxyacanthin vorgenommen wurde, ergibt 2 verschiedene Methinbasen, die eine in kristalliner Form und optisch inaktiv, die andere als dickes, öliges Produkt (XLVIII c und d). Daß verschiedene Methinbasen entstehen können, erklärt sich aus den Formeln. Entweder tritt die Spaltung am Stickstoffatom zu einem Stilben- oder zu einem Styrolderivat ein. In einem Falle können wir Spaltungsprodukte der beiden vorhandenen Ringsysteme nach nur einer Richtung erhalten, d. h. beide Isochinolinringe sind zur gleichen Methinbase aufgesprengt. Es ist aber in dem vorliegenden Falle auch die Möglichkeit gegeben, daß das eine Ringsystem zur MethinbaseA, das andere zur Methinbase B aufgesprengt wird. In diesem Falle würden bei der Darstellung 4 verschiedene Methinbasen resultieren. Im vorliegenden Falle ist nur ein krystallines Produkt erhalten, sodaß sich die Möglichkeit ergibt, daß das ölige und sirupöse Produkt, das sich außerdem bildete, das Gemisch der drei anderen Methinbasen ist. Zur Erlangung des stickstoffreien Körpers wird bei weiterer Methylierung und Verkochung mit Lauge Trimethylamin abgespalten (XLVIII e—i).

Nachdem so die Lage der beiden Isochinolinringe geklärt war, waren damit die anfänglichen Hypothesen bezüglich der Lage der Stickstoffatome und Sauerstoffatome bis auf die beiden noch fraglichen bewiesen.

Die Vermutung von Späth und Kolbe (l. c.), sie seien ätherartig gebunden, wurde erst durch die Arbeiten von Späth und Pickel[15]) und F. v. Bruchhausen und Schultze[16]) bestätigt. Bei der Alkalischmelze des durch Kaliumpermanganat zur Säure oxydierten Oxyacanthins erhielten sie p-Oxybenzoesäure. Bei der Oxydation der Methinbase des Methylätheroxyacanthins mit Kaliumpermanganat wurde ein Säuregemisch erhalten, das nach Methylierung einen Ester mit 3 Methoxylgruppen ergab. Zwei davon waren leicht verseifbar und stellten die Methylester der Carboxylgruppen dar. Das dritte war als Phenolmethyläther vorhanden. Das Vorhandensein der p-Oxybenzoesäure (IL) und der Protokatechusäure (L) bei der Alkalischmelze der zur Säure oxydierten Methinbase sowie die Ergebnisse des oxydativen Abbaus des Methyläthers der Methinbase ließen der Abbausäure 2 Formeln (LI und LII) zukommen.

---

[15]) B 62, 2251.
[16]) Arch. 267, 617.



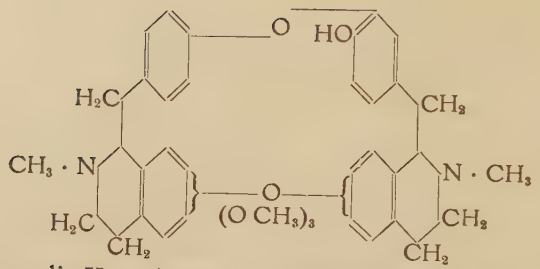
Da so ohne weiteres die Entscheidung, welche von den beiden Säuren nun die fragliche sei, nicht getroffen werden konnte, wurden beide Säuren synthetisch aufgebaut. Diese Synthese haben unabhängig voneinander Santos [17]), Späth und Pickel (l. c.) durchgeführt. Sie erhielten dabei eine Säure von der Zusammensetzung: 2-methoxy-1, 1-diphenyläther-5, 4-dicarbonsäure. Diese Säure entsprach der Abbausäure der Methinbase und ihr kommt somit die Formel LII zu.

Um nun die genaue Lage der Hydroxylgruppe festzustellen, arbeiteten wiederum unabhängig, aber zu gleicher Zeit Späth und Pikkel (l. c.) wie auch F. v. Bruchhausen und Schultze (l. c.) auf demselben Wege. Sie verätherten das Oxyacanthin mit der Äthylgruppe an Stelle der bei den früheren Versuchen eingeführten Methylgruppe. Befand sich nun die freie Phenolgruppe am isolierten Spaltstück, mußte sich dies bei der Abbausäure zeigen. Das Ergebnis zeigte, daß tatsächlich an Stelle der vorher erhaltenen Methoxy-di-Phenyläther-dicarbonsäure (LII) die entsprechende Äthoxy-di-Phenyläther-dicarbonsäure gebildet war. (LIII).

Nachdem somit alle Fragenkomplexe gelöst waren, versuchten Späth und Pickel (l. c.) und F. v. Bruchhausen und Schultze (l. c.) eine vorläufige Formel für das Oxyacanthin aufzustellen. Sie zeigt folgendes Bild (LIV) und vereinigt in sich alle durch die Versuche erlangten Erkenntnisse.

---

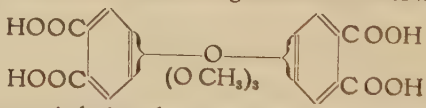
[17]) Dissert. Münster 1929.



LIV.

Somit war die Konstitution des oberen Teiles der Formel an Hand der angestellten Versuche geklärt. Der nächste Schritt war nun der, daß man versuchte, auch den unteren Teil, die beiden Tetrahydroisochinolinringsysteme, aufzuklären oder vielleicht durch Synthese die Stellung der Methoxylgruppen und der Sauerstoffbrücke zu ermitteln.

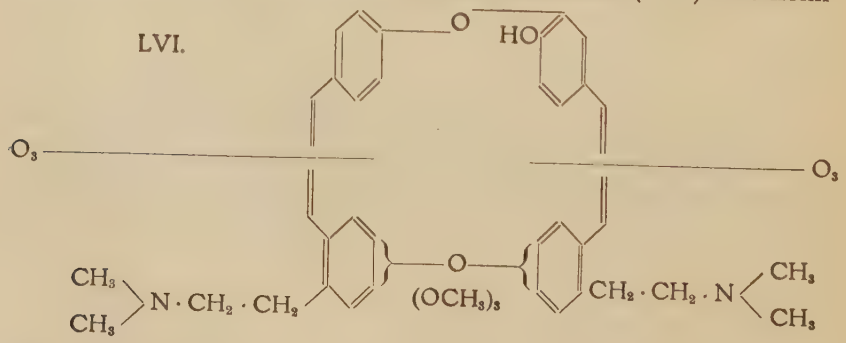
Bei der Oxydation des Oxyacanthins hätte man erwarten sollen, daß außer der in Figur LIV dargestellten oberen Hälfte der Oxyacanthinformel, der stickstoffreie Teil — die Monomethoxydiphenylätherdicarbonsäure (LII), auch der untere Teil der Formel (LIV), das stickstoffhaltige Bruchstück, — eine Trimethoxydiphenyläthertetracarbonsäure (LV) — zu erhalten gewesen wäre. Dies war aber nicht der Fall und so schien es, als wenn zur weiteren Klärung der Oxyacanthinformel noch große Schwierigkeiten zu überwinden wären.



LV.

In einer weiteren Arbeit gelang es F. v. Bruchhausen und Gericke[18]) nach Herstellung oben erwähnter Methinbase mit der Formel $C_{40}H_{46}O_6N_2$ durch vorsichtige Oxydation mit Ozon in wässriger Lösung in eleganter Weise die Methinbase abzubauen (LVI). Sie konn-

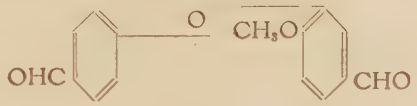
LVI.



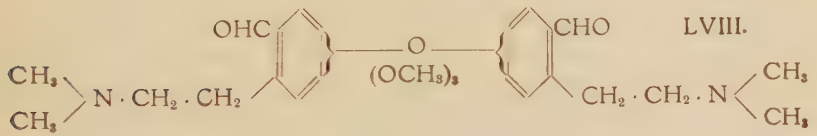
[18]) Arch. 269, 115.

ten das Tetrahydroisochinolinspaltstück isolieren und seine Konstitution genauer untersuchen.

Bei der Einwirkung von Ozon auf die Methinbase des Methylätheroxyacanthins gibt die Spaltung einen stickstoffreien Körper, einen Dialdehyd von der Zusammensetzung $C_{15}H_{12}O_4$ (LVII) und einen stickstoffhaltigen Körper, ebenfalls einen Dialdehyd von der Zusammensetzung $C_{25}H_{24}O_6N_2$ (LVIII).



LVII.

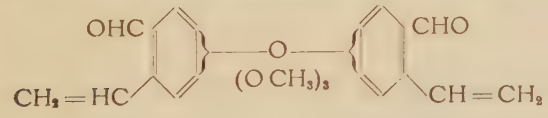


LVIII.

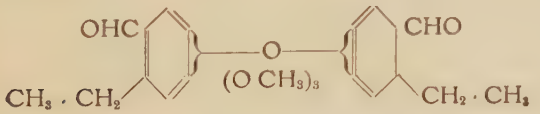
Beide Dialdehyde sind in quantitativer Ausbeute zu erlangen. Die Spaltung trat, wie zu erwarten war, an der Stilbendoppelbindung ein (LVI).

Zur weiteren Konstitutionsaufklärung wurde das stickstoffreie Bruchstück oxydiert und eine Säure erhalten, die mit der Monomethoxydiphenylätherdicarbonsäure (LII) identisch war.

Der stickstoffhaltige Dialdehyd ergab nach einer Methoxylbestimmung nach Zeisel 3 vorhandene Methoxylgruppen. Nach weiterem Hofmann'schen Abbau resultierte unter Trimethylaminabspaltung ein stickstoffreier ungesättigter Dialdehyd (LIX), der zwecks Sättigung katalytisch hydriert wurde (LX).

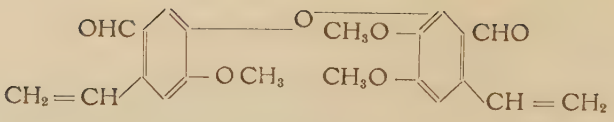


LIX. $\xrightarrow{2\,H_2}$



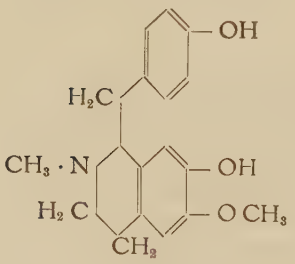
LX.

War mit dieser Spaltung die Lage der Methoxylgruppen und der Sauerstoffbrücke auch noch nicht geklärt, so fanden doch F. v Bruchhausen und Gericke (l. c.) einen Körper (LXI), der sich vom ungesättigten Aldehyd ableiten ließ. Es ist dies ein Diphenyläther, der folgende Konstitutionsformel zeigen könnte:



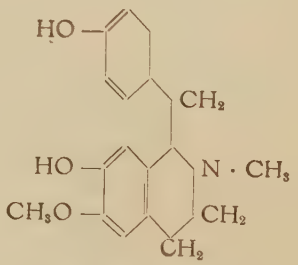
LXI.

Eine genaue Lage der Ätherbrücke und der Methoxylgruppen konnte nur eine Synthese eindeutig ergeben. Dennoch war die obige Ansicht über die Stellung der noch ungeklärten Gruppen vom phylogenetischen Standpunkt aus gut zu vertreten, vor allem, wenn man sich wie Faltis[19]) die Diphenyläther in den Naturprodukten unter Einwirkung vorhandener Oxydasen oder auf dem Wege der Dehydrierung entstanden denkt. So könnte man sich die Entstehung des Oxyacanthins aus 2 Molekülen N-methyliertem Coclaurin nach untenstehendem Muster entstanden denken (LXII). Das Coclaurin wurde in Cocculus laurifolius, einer den Berberidaceen verwandten, zu den Menispermaceen gehörenden Pflanze gefunden.

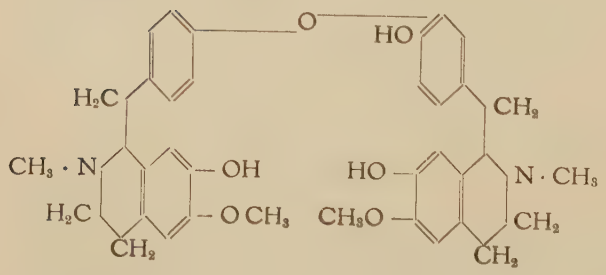


N-methyl-Coclaurin

LXII.



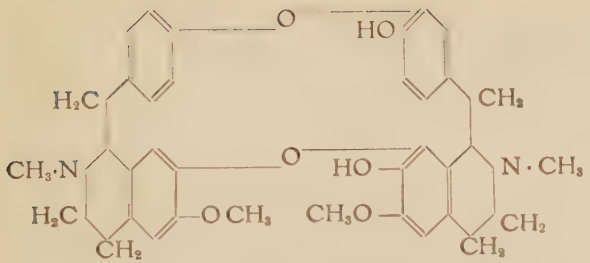
N-methyl-Coclaurin



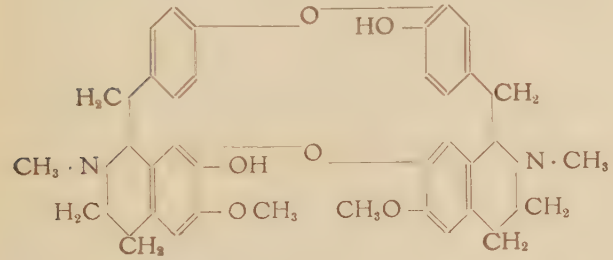
Dauricin

LXIII

[19]) B 63, 806.



LXIV



LXV

Wenn man nun in dem oberen Teil der Formel eine di-Phenyl-ätherbindung einbauen will, so kann dies nur in ortho-Stellung zu der Hydroxylgruppe geschehen, da in dem Coclaurin (LXII) alle para-Stellungen zu den Phenolgruppen besetzt sind. Auf diese Weise würde man sich die Formel des Dauricins (LXIII) entstanden denken, einem Alkaloid aus der Menispermacee menispermum dauricum. Kondo und M. Tomita [20]) hatten dem Dauricin (LXIII) noch eine Formel ähnlich dem Coclaurin (LXII) gegeben. F. v. Bruchhausen (l. c.) und Faltis (l. c.) aber nehmen ein doppeltes Molekül an, da Kondo und M. Tomita (l. c.) bei oxydativem Abbau des Dauricins dasselbe Spaltprodukt (LII) wie beim Oxyacanthinabbau erhalten haben.

Will man mit einer zweiten Ätherbindung die Isochinolinringe verbinden, ergeben sich für ihre Kondensation 2 Möglichkeiten (LXIV und LXV), wie die oben gezeigten Formeln erkennen lassen.

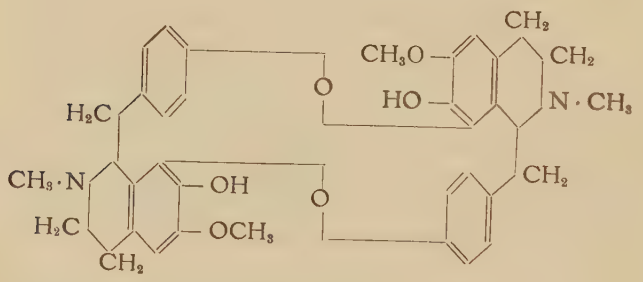
Berücksichtigt man nun, daß neben dem Oxyacanthin noch ein zweites Nebenalkaloid in der Berberitze vorkommt, nämlich das Berbamin, so könnte man daran denken, daß das Oxyacanthin und Berbamin aus denselben Bausteinen aufgebaut wäre. Dann würde man die obigen Formeln LXIV und LXV auf die beiden Nebenalkaloide verteilen können. Voraussetzung dafür wäre aber, daß beide

[20]) Arch. 268, 549.

beim oxydativen Abbau dasselbe Produkt, die Methoxydiphenyläther-dicarbonsäure (LII), liefern müßten; die Methyläther der Methinbasen dagegen müßten voneinander verschieden sein. In der Tat haben die Untersuchungen gezeigt, daß die Abbausäure in beiden Fällen die gleiche ist, dagegen die Methyläthermethinbasen verschieden sind.

Wie schon früher erwähnt wurde, hatte Gadamer ein drittes Alkaloid in seine Betrachtungen mit hineingezogen, das bezüglich seiner chemischen Eigenschaften und Zusammensetzung aller Wahrscheinlichkeit nach dem Oxyacanthin und Berbamin nahesteht. Es handelte sich hier um das Isochondodendrin (LXVI).

Nachdem Faltis (l. c). das Molekulargewicht des Isochondodendrins, ähnlich wie es bei steigender Erkenntnis der Oxyacanthinformel geschehen war, auf verschiedene Erwägungen hin verdoppelt hatte, konnte man von diesem annehmen, daß es aus 2 N-methylierten Coclaurinen (LXII) durch Dehydrierung gebildet wird. Die Dehydrierung geschieht hier in ortho-Stellung zur OH-Gruppe. Die Ätherbindung ist aber an einer anderen Stelle erfolgt als beim Oxyacanthin oder Berbamin, wie die folgende Formel (LXVI) zeigt. (Vgl. LXIV, LXV)



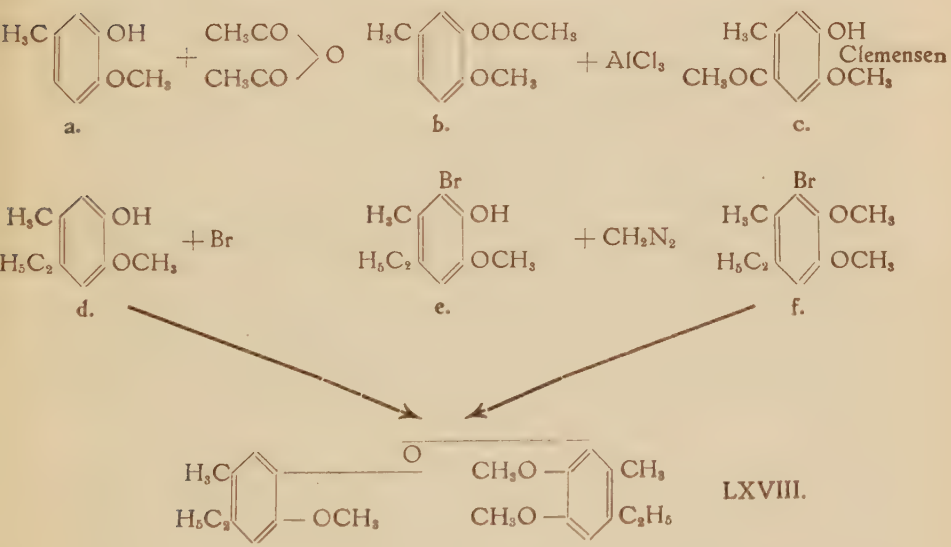
Isochondodendrin
LXVI.

So sind für die Stellung der Methoxylgruppen und die Lage der Ätherbrücke an den Tetrahydroisochinolinringen zwei Möglichkeiten gegeben. Einmal, wie sie uns die Hypothese am Isochondodendrin (LXVI) zu erklären sucht; zum anderen aber gibt das Vorhandensein der beiden Nebenalkaloide in der Berberitze — das Oxyacanthin und Berbamin —, die sich in chemischer Hinsicht und aus phylogenetischen Erwägungen heraus ähneln, Anlaß zu einer weiteren Hypothese. Die Richtigkeit dieser letzten Hypothese konnte wohl nur eine Synthese des Isochinolinkomplexes ergründen.

F. v. Bruchhausen und Oberembt [21]) haben diese Synthese durchgeführt und gezeigt, daß die auf Grund phylogenetischer Erwägungen aufgestellte Formel für das Berbamin oder Oxyacanthin die richtige ist (LXIV und LXV). Ihre Versuche gingen aus von dem gesättigten Aldehyd (LX), der beim oxydativen Abbau von F. v. Bruchhausen und Gericke (l. c.) erhalten war. Nach der bekannten Reduktionsmethode von Clemensen mit Zinkamalgam und Salzsäure kam man zu einem Körper von der Zusammensetzung 2,5-dimethyl-3,4-diäthyl-5,6,2-trimethoxy-1,1-diphenyläther (LXVIII). Als Ausgangsmaterial wurde Isokreosol verwandt, das dafür besonders geeignet war, da aus ihm die beiden Komponenten des aufzubauenden Körpers gewonnen werden konnten.

Der Gang der Synthese sei an folgenden Formelbildern erläutert:

LXVII.



LXVIII.

Mit Essigsäureanhydrid wurde aus dem Isokreosol (LXVII a) der Isokreosolessigsäureester (b) dargestellt, von dem man zu dem entsprechenden Oxyketon (LXVII c) gelangt. Mit Zinkamalgam und Salzsäure wurde das Oxyketon zum 1-methyl-3-oxy-4-methoxy-6-äthyl-benzol (LXVII d) reduziert. Die Einführung von Brom in das

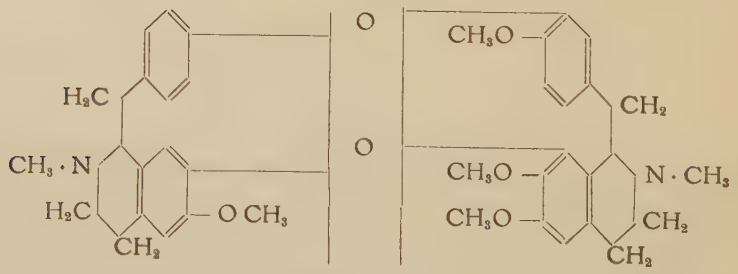
[21]) Ann. 507, 144.

Molekül wurde in die ortho-Stellung zur freien OH-Gruppe dirigiert. Die OH-Gruppe wurde in der üblichen Weise mit Diazomethanlösung veräthert. So waren beide Komponenten für die Synthese des Diphenyläthers dargestellt. Einmal das 1-methyl-3-oxy-4-methoxy-6-äthyl-benzol (LXVII d) und zum anderen, daß 1-methyl-2-brom-3,4-dimethoxy-6-äthyl-benzol (LXVII f). Die Synthese selbst wurde nach Ullmann durchgeführt (LXVIII).

Nach dieser gelungenen Synthese waren die Atomgruppierungen und die Bindung der Sauerstoffbrücke im Tetrahydroisochinolinkomplex geklärt.

Bei der Konstitutionsaufklärung des Berbamins haben F. v. Bruchhausen und Feldhaus [22]) beim oxydativen Abbau dieses Alkaloids dieselben Spaltprodukte erhalten, wie sie beim Oxyacanthin gefunden wurden. Damit ist die Hypothese bewiesen, daß das Oxyacanthin mit dem Berbamin strukturisomer ist. Die Entscheidung aber, wo die Lage der beiden freien Hydroxylgruppen sich befindet, ist immer noch ungewiß. Sie würde sich ergeben, wenn es gelingen würde, die Spaltung nicht wie in den bisherigen Arbeiten in wagerechter Richtung (LVI) an der Kohlenstoffkette durchzuführen, sondern eine Sprengung der Sauerstoffbrücken senkrecht durch das Molekül zu erreichen (LXIX).

Eine Möglichkeit um die Sauerstoffbrücken zu lösen findet man in der Arbeit von Borsche [23]), der die Phenyläther unter besonderen Bedingungen gesprengt hat. Borsche (l. c.) zeigt in seiner Arbeit, wie man durch Einführung von Nitrogruppen in einen Diphenyläther und zwar in ortho- und para-Stellung zur Sauerstoffbrücke diese letztere so auflockern kann, daß leicht eine Spaltung des Äthers mit Ammoniak und Hydrazin, je nach den Versuchsbedingungen eintreten kann.



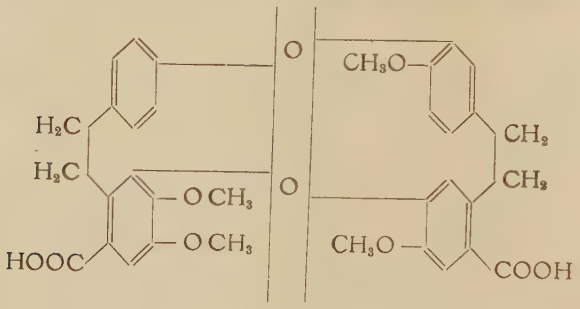
LXIX.

[22]) Ann. 507, 144.
[23]) B 56, 1488.

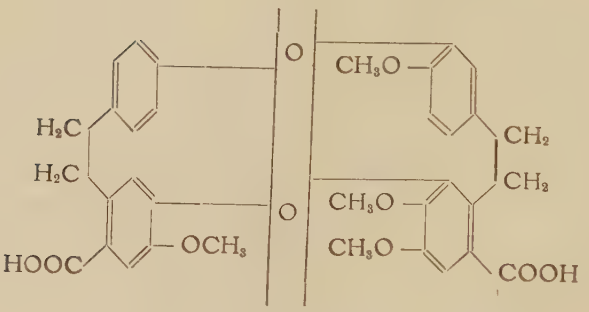
Diese Arbeitsweise, so sehr sie auch nach der Borsche'schen Arbeit einleuchtet, ist aber auf das Oxyacanthin kaum anzuwenden. Einmal würde die Einführung von Nitrogruppen die Ätherbrückensprengung insofern sehr erschweren, da erst der Entscheid getroffen werden müßte, in welche freien Stellungen die Nitrogruppen eingetreten sind. Zum anderen müßten die Nitrogruppen zur weiteren Bearbeitung der Spaltstücke wieder entfernt werden, um die Konstitution der Carbonsäuren feststellen zu können. Schließlich sind im Oxyacanthinmolekül die ortho- und para-Stellungen zum Teil besetzt, sodaß die Ätherbrückensprengung dadurch in Frage gestellt würde oder aber die Möglichkeit bestände, daß nur eine Brücke gelöst wird. So kommt wohl in erster Linie nur solch ein Weg in Frage, bei dem es gelingt, beide Sauerstoffbrücken in einem Gang zu lösen und die Bruchstücke dann zu isolieren. Dies sollte in folgenden Versuchen ermöglicht werden.

Das Oxyacanthin selbst der Ätherbrückensprengung zu unterziehen, dürfte wohl nicht ratsam sein, da die Stickstoffatome für derartige Versuchsbedingungen zu labil sind. So wäre dagegen der stickstoffreie Körper dafür geeignet, wenn die Stilbendoppelbindung vorher geschützt würde. Dies ist unbedingt erforderlich, um nicht unter Umständen gleichzeitig eine Sprengung in senkrechter und wagerechter Richtung zu erhalten. Eine Möglichkeit die Doppelbindung weniger angreifbar zu machen, wäre durch Hydrierung der Methinbase des Methylätheroxyacanthins gegeben. Würde diese nämlich gelingen, so würde dabei ein Diphenyläthanderivat entstehen, von dem man erwarten könnte, daß es einer Spaltung im obigen Sinne (LXX) besser standzuhalten vermöchte. Durch weiteren Abbau der Methinbase in bekannter Weise über das Jod- bezw. Chlormethylat mit Kalilauge würde dann der obenerwähnte stickstoffreie Körper des Methylätheroxyacanthins mit der Vinylseitenkette entstehen, der aber leicht bei hoher Temperatur, wie sie bei der Brückensprengung nötig wäre, verharzen könnte. Um dies zu vermeiden, müßte die Vinylseitenkette in irgendeiner Form für die Spaltung geschützt werden. Und so erhob sich die Frage, ob sie besser zur Äthylseitenkette hydriert würde oder aber zur Carboxylgruppe oxydiert würde. Da zu erwarten war, daß der erstere Körper sich vielleicht nicht oder nur schwer in den Lösungsmitteln lösen würde, die für die Spaltung der Brücken in Frage kämen, sollte der letztere Weg beschritten werden, die Seitenkette zur Säure zu oxydieren. Die Ätherbrückensprengung selbst sollte mit 5%iger Lauge bei einer Temperatur von 250—300° vorgenommen werden; dabei hätte die Säure den Vorteil, daß sie sich glatt in der Lauge lösen würde. Zugleich müßte man darauf bedacht sein, daß nicht durch den Luftsauerstoff eine Oxydation der gebildeten Carbonsäuren einträte.

Auf diese Weise wäre gegenüber der oben angedeuteten Arbeit von Borsche (l. c.) die Möglichkeit gegeben — wenn überhaupt die Spaltung eintritt —, beide Sauerstoffatome in einem Versuchsgang zu lösen und ein Spaltstück zu erhalten, das mit der abgebauten Säure des N-methyltetrahydropapaverins identisch sein könnte.



LXX.



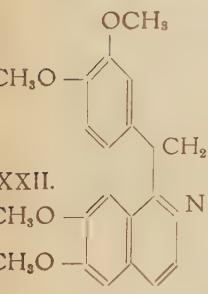
LXXI.

Würde dann diese Spaltung in 2 Carbonsäuren gelungen sein, so wären, wie aus den Formeln LXX u. LXXI ersichtlich ist, 4 verschiedene Carbonsäuren bei der Spaltung der einen oder anderen Formel möglich. Welche beiden von diesen 4 Spaltstücken in dem vorliegenden Falle entstehen würden, könnte schon eine Methoxylbestimmung der aufmethylierten Spaltkörper zeigen. Aus den Formeln ergibt sich im ersteren Falle (LXX), daß beide Spaltstücke je 4 Methoxylgruppen haben, im letzteren Falle (LXXI), daß das eine Spaltstück 3 Methoxylgruppen, das andere 5 Methoxylgruppen haben muß. Abgesehen von je 2 Methoxylgruppen, die durch Methylierung der aufgespalteten Carbonsäuren als Methylester entstehen würden. Von den methylierten Carbonsäuren könnte nun eine mit der Carbonsäure des abgebauten N-methyltetrahydropapaverins identisch sein. Es

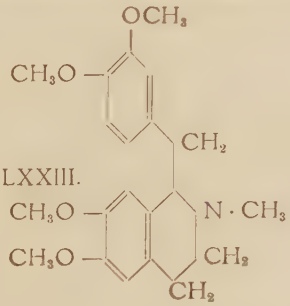
ist dies das rechte Spaltstück der Formel LXX (vgl. Fig. LXXVII). Würde nun in unserem Falle das Spaltstück des N-methyltetrahydropapaverins gefunden, so wäre damit bewiesen, daß dem Oxyacanthin die Formel LXX zuerkannt werden müßte, während das Berbamin die Konstitution der Formel LXXI hätte. Sollte das Spaltstück aber beim Abbau des Berbamins gefunden werden, wäre die Formel LXX die Konstitution des Berbamins und die Formel LXXI würde das Oxyacanthin darstellen. Somit wäre endgültig die Entscheidung getroffen, welche Formel LXX oder LXXI dem einen oder anderen Alkaloid zukommt. Dann wäre auch das dritte Alkaloid, das Tetrandin, das von Kondo und Yano[24]) zur Konstitutionserklärung bearbeitet wurde, geklärt. Es ist aus denselben Bausteinen wie das Oxyacanthin und Berbamin aufgebaut. Und noch eine weitere Parallele hätte man gefunden; Tetrandin und Berbaminmethyläther kristallisieren in sehr schönen Kristallen, während der Oxyacanthinmethyläther amorph ist. Hieraus und auch aus optischen Erwägungen ist wahrscheinlich, daß das Tetrandin und Berbamin strukturidentisch ist und sich nur sterisch unterscheiden, während das Oxyacanthin strukturisomer ist.

Um nun das Vergleichsprodukt, die Carbonsäure vom N-methyltetrahydropapaverin, das eventuell zur Identifizierung der beim reduktiven Abbau erhaltenen Carbonsäure vom Methylätheroxyacanthin nötig wäre, zu erhalten, wurde vom Papaverin ausgegangen und über das Laudanosin am letzteren der Hofmann'sche Abbau angewandt. Der Verlauf sei an untenstehenden Formelbildern erklärt.

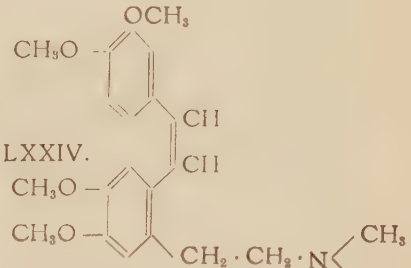
Nach der bekannten Methode wurde Papaverinum purum (LXXII) mit Jodmethyl und Chlorsilber in das Papaverinchlormethylat übergeführt und sollte dann katalytisch mit Platinoxyd als Katalysator in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt werden.



LXXII. Papaverin

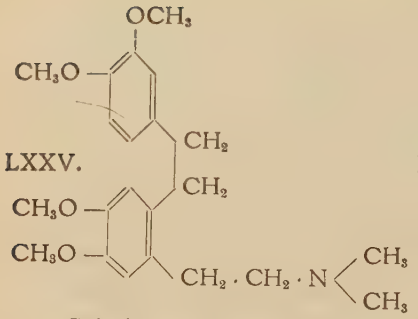


LXXIII. Laudanosin

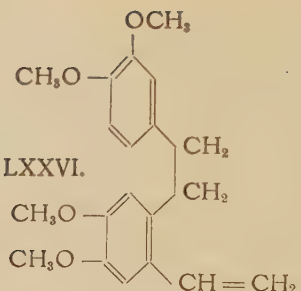


LXXIV. Laudanosomethin

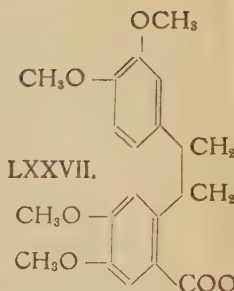
[24]) Ann. 497, 90.



LXXV. Dihydro-Laudanosomethin



LXXVI.



LXXVII.

Obwohl dieser Versuch den Japanern Kondo und Mori [25]) sogar mit Palladiumchlorür als Katalysator und Tierkohle bei einer Temperatur von 50—60° gelungen war, verliefen unsere Versuche negativ. Aus diesem Grunde wurde auch wieder auf die altbekannten Vorschriften mit Zink und Salzsäure zur Reduktion zurückgegriffen, wobei eine neuere Vorschrift nach Awe [26]) mit amalgamiertem Zink-Cadmium-Gemisch, Schwefelsäure und Essigsäure die besten Resultate in der Ausbeute ergab. Das bei 115° schmelzende gut kristallisierende Laudanosin (LXXIII) von weißen verfilzten Nadeln wurde sodann nach einer veränderten Vorschrift von Decker [27]) über das Jod- bezw. Chlormethylat und Natronlauge nach dem Hofmann'schen Abbau zur Laudanosomethinbase (LXXIV) verkocht. Der Isochinolinring wird aufgesprengt und in die Kohlenstoffkette tritt eine Doppelbindung ein. Das gefundene Produkt stellte nach Schmelzpunkt und Verhalten den in der Literatur [28]) bekannten Körper dar. Zur Hydrierung der Stilbendoppelbindung wurde das Laudanosomethin mit Palladiumchlorür als Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Aufnahme gelang glatt in etwa 1 Stunde und das auskristallisierende Produkt ergab nach Schmelzpunkt und Verhalten das in der Literatur [29]) bekannte di-Hydro-laudanosomethin (LXXV). Durch erneuten Hofmann'schen Abbau wurde durch Kochen mit Natronlauge Trimethylamin abgespalten und als Produkt resultierte der stickstofffreie Körper des Laudanosins mit der Vinylseitenkette (LXXVI). Er zeigte eine scharfen Schmelzpunkt von 73° und stellte weiße verfilzte Nadeln dar.

---

[25]) C 1931, 3001.
[26]) B 1937, 472.
[27]) B 42, 1179.
[28]) B 47, 1179.
[29]) Dissert. Kaufmann, Münster 1929.

Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat nach bekannter Methode wurde der stickstoffreie Körper in die entsprechende Carbonsäure (LXXVII) überführt, die in weißen, nadelförmigen Kristallen aus einem Gemisch von Äther und Methylalkohol gut auskristallisierte. Der Schmelzpunkt lag bei 176/7°. Somit war der Baustein für die Abbausäure, wie sie der reduktive Abbau des Oxyacanthins oder Berbamins ergäbe, vorhanden. Seine Identität mit einem Spaltstück der gespaltenen Dicarbonsäure vom Oxyacanthin könnte festgestellt werden.

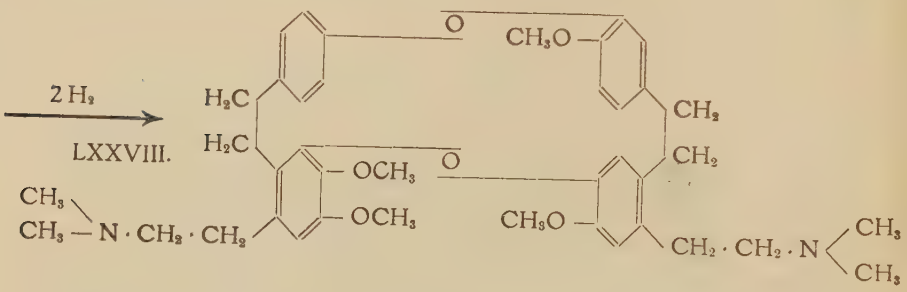
Um nun zu der Dicarbonsäure des Methylätheroxyacanthins zu kommen, wurde ein anderer Weg als in den früheren Arbeiten beschritten. Ausgehend von dem Methyläther des Oxyacanthins wurde durch Hofmann'schen Abbau die optisch inaktive Methinbase dargestellt (LVI). Sie wurde durch katalytische Reduktion mit Platinoxyd als Katalysator zur Aufhebung der Stilbendoppelbindung mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme gelang bei den verschiedensten Versuchen mit großen Zeitunterschieden. Die anfänglich versuchten Hydrierungen verliefen vollkommen ergebnislos, sodaß nach einem anderen Abbau gesucht worden war, wenn die Spaltung allein in senkrechter Richtung, ohne dabei die Doppelbindung (LVI) anzugreifen, geschehen sollte. Aus diesem Grunde wurden die anfangs der Arbeit behandelten Abbaumethoden an Isochinolinalkaloiden angestellt. Da aber alle Ergebnisse nicht zu einem befriedigenden Resultat führten, wurde die früher versuchte Möglichkeit der katalytischen Hydrierung wieder aufgegriffen. Und in der Tat gelang beim ersten Versuch nur die theoretische Aufnahme nach nochmaliger Hinzufügung von Katalysator in vielen Stunden, während in den anderen Fällen die theoretische Wasserstoffmenge in der halben und sogar noch kürzeren Zeit bei anfänglich gleicher Katalysatormenge glatt aufgenommen wurde (LXXVIII). Das bei der Hydrierung entstandene Produkt zeigte keine Neigung zur Kristallisation und auch die verschiedensten Kristallisationsversuche hatten keinen Erfolg. Zwar auf einem andern Wege, aber zu demselben Körper war auch Späth [30]) gekommen. Er war vom Methylätheroxyacanthin ausgegangen, hatte aber aus ihm über das Jod- bezw. Chlormethylprodukt mit Natriumamalgam direkt die hydrierte Methinbase erhalten und ebenfalls das Produkt nicht kristallisieren können.

Um nun festzustellen, ob tatsächlich die Doppelbindung an der Kohlenstoffkette hydriert war, wurde versucht, das Jodmethylat der

---

[30]) B 58, 2280.

hydrierten Methinbase zur Kristallisation zu bringen. Es kristallisierte in sehr schönen, weißen, in Wasser nur wenig löslichen Kristallen vom Schmelzpunkt 236° aus. Verbrennung und Jodbestimmung ließen erkennen, daß es sich um das Jodmethylat der hydrierten Methinbase handelte.



Durch erneuten Hofmann'schen Abbau wurde der stickstoffreie Körper des Methylätheroxyacanthins erhalten, der durch einfache Verkochung unter Abspaltung von Trimethylamin entstand. Er gab ein gut kristallisierendes Produkt von der Zusammensetzung $C_{36}H_{36}O_6$ und zeigte einen scharfen Schmelzpunkt von 125°. Dieser Körper kann nach seiner Entstehung nur die Formel LXXIX besitzen.

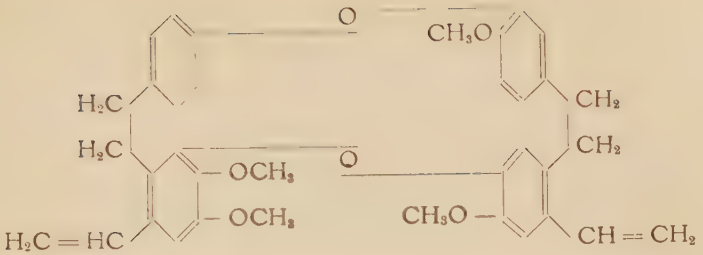
Späth (l. c.) will beim Emde'schen Abbau des obengenannten Jodmethylates der hydrierten Methinbase des Methylätheroxyacanthins einen stickstoffreien Körper, aber mit der Diäthylseitenkette, erhalten haben und gibt diesen Körper mit der Formel $C_{36}H_{40}O_6$, aber mit demselben Schmelzpunkt von 125°, wie in dem vorliegenden Fall, an (LXXIX).

Emde [31]) selbst schreibt, daß die Isochinolinalkaloide bei der Behandlung mit Natriumamalgam in der ersten Stufe den Emde'schen Abbau erleiden. Und auch nach den Erfahrungen des reduktiven Abbaues, z. B. beim Laudanosin, von dem vorher gesprochen wurde, tritt in jedem Falle bei Anwendung von Natriumamalgam der Hofmann'sche Abbau in der zweiten Stufe ein und nicht der Emde'sche. Danach ist der von Späth erhaltene Körper mit unserer Base identisch und muß die Formel LXXIX besitzen.

---

[31]) Arch. d. Ph. 272, 475.

LXXIX.



Nach Behandeln des stickstoffreien Körpers vom Methyläther-oxyacanthin mit Kaliumpermanganat in Aceton führte die Oxydation zur Dicarbonsäure. Sie war trotz vieler Versuche mit den verschiedensten Lösungsmitteln wie Äther, Methylalkohol, Aceton und Chloroform auch aus Mischungen dieser nicht zur Kristallisation zu bringen. Eine Molekulargewichtsbestimmung verlief nahezu theoretisch, statt 600 wurde 598 gefunden. Eine spätere Verbrennung ergab gute Resultate.

Um ein besseres Kristallisationsprodukt zu erhalten, wurde die Säure in der üblichen Weise verestert, aber auch hier wurde kein gut kristallisierendes Produkt gefunden, obwohl die Verbrennung auch wieder gute Ergebnisse zeitigte.

Die Ätherbrückensprengung wurde dann mit 5%iger Natronlauge im Bombenrohr bei erhöhter Temperatur unter Stickstoffatmosphäre — um eine Oxydation auszuschließen — vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß das Glas des Bombenrohres scheinbar von der Natronlauge angegriffen wurde, denn bei 150° platzte das Rohr. Um nun nicht noch mehr Substanz zu verlieren, wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Im Autoklaven wurde in einem Silbertiegel bei 15 Atmosphären Druck und 200° etwa 4 Stunden die in der 5%igen Kalilauge gelöste Dicarbonsäure erhitzt. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die abgekühlte Lösung aus dem Autoklaven in verdünnte Salzsäure gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Einengen gab es ein sirupöses Produkt, das keine Neigung zur Kristallisation zeigte.

Auch nach den später angestellten Versuchen mit den verschiedensten Lösungsmitteln konnte keine Kristallisation ermöglicht werden, sodaß zur Methylierung der evtl. gespaltenen Dicarbonsäure nach bekannter Methode geschritten wurde. Zugleich wurden damit naturgemäß die Carboxylgruppen verestert. Man hoffte so, von den sich bildenden Estern kristallisierende Produkte zu erhalten. Aber das nach dem Methylieren erhaltene Produkt zeigte wenig Neigung zur Kristallisation, sodaß man geneigt sein konnte anzunehmen, die

Sprengung sei nicht in der gewünschten Form verlaufen, sondern es hätte sich der nicht kristallisierende Ester der Dicarbonsäure gebildet. Eine anschließende Destillation im Hochvakuum erbrachte ebenfalls keine kristallisierenden Produkte, sondern ließ nur ein öliges Produkt erkennen. Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast und eine Methoxylbestimmung nach Zeisel bestätigten die obige Annahme in genauen Resultaten. Die Dicarbonsäure war nicht gespalten. Es hatte sich der Ester der Dicarbonsäure bei der Behandlung mit Diazomethan gebildet.

Wenn auch in diesem Falle die Sauerstoffbrückensprengung nicht gelungen ist, so ist damit noch nicht bewiesen, daß diese Versuchsanordnung nicht doch noch einmal zum Ziele führt. Vielleicht müßte eine Möglichkeit gefunden werden, daß die Spaltung in einem geeigneteren Bombenrohr bei noch höherer Temperatur gemacht werden könnte. Leider waren in diesem Falle die angewandten Mengen nicht allzu groß gewesen und durch verschiedene Versuchsanordnungen so verringert worden, daß weitere Möglichkeiten für die Sprengung des Moleküls unter verschiedenen Bedingungen nicht mehr erforscht werden konnten.

Es bleibt einer weiteren Arbeit vorbehalten, mit entsprechend größeren Mengen Ausgangsmaterial diese noch weiteren Möglichkeiten auszuarbeiten und zu versuchen, das Ziel zu erreichen. Mit Sicherheit ist wohl anzunehmen, daß der angedeutete Weg unter irgendwelchen besonderen Bedingungen von Druck und Temperatur, die bei der Spaltung des Moleküls zu beachten sind, die letzte offene Frage, welche Formel dem Oxyacanthin und welche dem Berbamin zukommt, eindeutig beantwortet.

Praktischer Teil.

Darstellung des Acetonberberins [32]).

10 gr Berberinchlorid wurden in einer Mischung von 100 gr Aceton und 200 gr Wasser unter Erwärmen gelöst. Die noch warme Lösung wurde mit 10%iger Natronlauge gefällt. Dabei schied sich das Acetonberberin anfangs ölartig, beim Erkalten aber kristallin ab. Die gelben Kristalle wurden abgesaugt und im Exsiccator getrocknet. Die Ausbeute war 10,5 gr.

Darstellung des Tetrahydroberberins durch katalytische Reduktion mit Platinoxyd.

$C_{20}H_{21}NO_4$.

10 gr Acetonberberin [32]) wurden in 50 ccm Wasser suspendiert und mit einer zur Lösung genügenden Menge verdünnter Phosphorsäure gelöst. Die Lösung wurde auf dem Wasserbade wenig erwärmt, um das freiwerdende Aceton zu verjagen. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 0,3 gr Platinoxyd [33]) als Katalysator hydriert. Nach etwa 2 Stunden war die berechnete Menge von 1,3 Ltr. Wasserstoff aufgenommen und die Aufnahme hatte praktisch aufgehört. Die vom Katalysator abfiltrierte fast farblose Lösung wurde unter Kühlung mit konzentriertem Ammoniak versetzt. Die Fällung wurde in Äther geschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen auf dem Wasserbad wurde die Lösung zur Kristallisation beiseite gestellt. Die Kristalle wurden aus Methylalkohol umkristallisiert und ergaben einen Schmelzpunkt von 168°. Die Ausbeute betrug 9 gr.

Darstellung eines Anlagerungsproduktes von Bromcyan an Tetrahydroberberin.

$C_{20}H_{21}NO_4 . BrCN$.

3 gr Tetrahydroberberin wurden in der zur Lösung hinreichenden Menge trocknen Benzols gelöst. Die Lösung wurde auf 80° erwärmt

[32]) Gaze, Arch. 1890, 107.
[33]) Journal 143, 10.

und allmählich mit einer Lösung von 1 gr Bromcyan, das nach der Vorschrift von K. H. Slotta (B 67, 1028 ff.) bereitet, in Benzol unter stetem Rühren versetzt. Darauf wurde die Lösung am Rückflußkühler auf dem Wasserbade mehrere Stunden weiter erhitzt. Dabei schieden sich am Boden Kristalle ab, die nach dem Erkalten abgesaugt wurden. In Methylalkohol gelöst, wurden sie nach Einengen der Lösung kristallin erhalten. Bei der Schmelzpunktbestimmung ergab sich, daß es sich um ein Gemisch von mehreren Substanzen handelte. Durch fraktionierte Kristallisation wurden weiße und verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 176° erhalten. Als weiteres Produkt konnte unverändertes Tetrahydroberberin erkannt werden, während in der Mutterlauge nicht kristallisierbare ölige Produkte zurückblieben.

Aus der eingeengten Benzollösung wurden ebenfalls Kristalle erhalten, die aber keinen scharfen Schmelzpunkt zeigten und darauf schließen ließen, daß es sich um mehrere Produkte handelte. Auch hier wurden die beiden obengenannten Produkte: unverändertes Tetrahydroberberin und der Körper vom Schmelzpunkt176° gefunden. Der in der Mutterlauge in beträchtlicher Menge zurückbleibende ölige Rückstand war auch hier nach längerer Zeit mit den verschiedensten Lösungsmitteln nicht zum Kristallisieren zu bewegen.

Sowohl das Bromcyananlagerungsprodukt wie auch das ölige Produkt ergaben Reaktion auf Brom und waren in Methylalkohol, Äther, Chloroform und Aceton löslich. Mit alkoholischer Silbernitratlösung ergab das kristalline Produkt erst nach längerem Erhitzen Abscheidung von Bromsilber.

4,918 mg Substanz 10,251 mg CO_2 2,18 mg H_2O
3,242 mg Substanz 0,186 ccm N 22,5° 758 mm
Ber.: ($C_{20}H_{21}NO_4$. BrCN)
C = 56,62% H = 4,72% N = 6,2% AgBr = 17,9%
Gef.: C = 56,85% H = 4,96% N = 6,58% AgBr = 14,4%

Versuch der katalytischen Reduktion von Tetrahydroberberinjodmethylat mit Platinoxyd.

3 gr Tetrahydroberberin wurden mit der berechneten Menge Methyljodid[34]) in Aceton gelöst und am Rückflußkühler mehrere Stunden erhitzt. Darauf wurde das Aceton abdestilliert, der gelblich gefärbte Rückstand in Wasser gelöst und auf dem Wasserbade mit be-

[34]) B 38, 2327.

rechneter Menge Silberoxyd unter stetem Umrühren erwärmt. Der entstandene Niederschlag von Silberjodid wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum vorsichtig bis auf ein kleines Volumen eingeengt. Auf Zusatz von verdünnter Essigsäure wurde die Lösung mit 0,3 gr Platinoxyd versetzt und in der Schüttelapparatur zur Wasserstoffaufnahme geschüttelt. Nach einer halben Stunde war die Aufnahme praktisch zum Stillstand gekommen. Die aufgenommene Menge entsprach nur der Reduktion des Katalysators. Die Aufarbeitung ergab Ausgangsmaterial.

Bei weiteren angesetzten Versuchen wurde Eisessig und Natriumacetat verwandt und der Katalysator vorher reduziert. In diesem Falle war überhaupt keine Wasserstoffaufnahme zu beobachten, die Aufarbeitung ergab auch hier Ausgangsmaterial.

Versuch der katalytischen Reduktion von Kryptopinjodmethylat mit Platinoxyd.

1 gr Kryptopin wurde mit 3 gr Methyljodid in Aceton gelöst und am Rückflußkühler mehrere Stunden gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde reinstes Kryptopinjodmethylat [35]) vom Schmelzpunkt 195° erhalten.

Zur katalytischen Reduktion wurde es mit einer Anschwemmung von 0,3 gr Platinoxyd in der Schüttelbirne hydriert. Nach Verlauf von 3 Stunden war noch keine Wasserstoffaufnahme zu erkennen und auch die Aufarbeitung zeigte keine Veränderung des Ausgangsproduktes.

Versuch der katalytischen Reduktion von Narcotinjodmethylat mit Platinoxyd.

1 gr Narcotin wurde mit 3 gr Methyljodid auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Nach einigen Stunden wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende restliche Rückstand von gebildetem Jodmethylprodukt in wenig Wasser gelöst und mit Essigsäure bis zu einer Konzentration von 30% versetzt. Mit einer Anschwemmung von 0,3 gr Platinoxyd in der Schüttelapparatur konnte auch nach mehreren Stunden keine Wasserstoffaufnahme erkannt werden. Die Aufarbeitung des Produktes ergab unverändertes Ausgangsmaterial.

---

[35]) Perkin, Chem. Soc. London 109, 815 (1916).

Versuch der Reduktion des Narcotinjodmethylates mit Natriumamalgam in neutraler Lösung.

Zu einem weiteren Versuch wurde 1 gr Narcotinjodmethylat in Wasser gelöst und mit 200 gr 0,5%igem Natriumamalgam, das absolut eisenfrei sein muß, versetzt. Nach schwacher Wasserstoffentwicklung wurde nach einer halben Stunde, da eine Probe mit Ammoniak keine Trübung ergab, nochmals 200 gr Natriumamalgam hinzugesetzt. Die Wasserstoffentwicklung war auch jetzt nur sehr schwach. Auch weiteres Erwärmen auf dem Drahtnetz blieb erfolglos. Eine neue Probe mit Ammoniak ergab ebenfalls keine Fällung, ein Zeichen, daß alles quartär geblieben sein mußte. Bei der Aufarbeitung des Produktes konnte nur Ausgangsmaterial gefunden werden.

Reduktionsversuch von Isochinolin mit Platinoxyd als Katalysator.

Nach einer Vorschrift von Emde und Kull (Arch. 1936, S. 183) wurden 10 gr Isochinolin in Eisessig gelöst und mit einer Anschwemmung von 0,5 gr Platinoxyd hydriert. Obwohl die Verfasser angeben, die Aufnahme gehe nur sehr langsam, konnten in dem 32 Stunden währenden Versuch nur etwa 600 ccm Wasserstoffaufnahme festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt hörte die Wasserstoffaufnahme praktisch auf, sodaß der Versuch abgebrochen wurde. Die für 10 gr Substanz berechnete Menge Wasserstoff beträgt 3500 ccm für 2 Mol Wasserstoff.

Reduktion von Benzyltrimethylammoniumchlorid mit Palladiumchlorür.

Nach einer Vorschrift (Arch. 247, S. 358) wurde Benzyltrimethylammoniumchlorid hergestellt und davon 1 gr in alkoholischer Lösung mit 0,4 gr Palladiumchlorür in der Schüttelapparatur hydriert. Nach einer Stunde war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Bei der Aufarbeitung wurden die Spaltprodukte Toluol und Trimethylamin gefunden. Toluol wurde durch Wasserdampfdestillation quantitativ bestimmt, Trimethylamin mit n/10 Salzsäure titriert und ebenfalls quantitative Ausbeute errechnet.

Reduktion von Stilben mit Platinoxyd.

2 gr Stilben wurden in Eisessig gelöst und mit 0,2 gr Platinoxyd als Katalysator hydriert. Innerhalb einer Stunde war die berechnete

Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde mit Wasser ausgefällt und in Äther geschüttelt. Um unverändertes Ausgangsmaterial auszuschließen wurde mit Natronlauge geschüttelt und der abgeschiedene Äther mit Natriumsulfat getrocknet. Aus Äther umkristallisiert ergab sich ein reines Produkt von Diphenyläthan vom Schmelzpunkt 52°.

Reduktionsversuch von Stilben mit Natriumamalgam.

1 gr Stilben wurde in Dioxan gelöst und mit 200 gr 0,5%igem Natriumamalgam versetzt. Auf dem Wasserbade wurde unter Zugabe von wenig Wasser vorsichtig erwärmt. Es trat eine nur schwache Wasserstoffentwicklung ein. Nach mehreren Stunden wurde das Dioxan abdestilliert und Wasser hinzugesetzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt und in Alkohol aufgenommen. Das aus Alkohol umkristallisierte Produkt gab einen Schmelzpunkt von 124°, der der gleiche ist wie Stilben. Ein Mischschmelzpunkt mit Stilben ergab keine Schmelzpunktsdepression, sodaß keine Veränderung des Ausgangsmaterials eingetreten sein mußte.

Darstellung des Methylätheroxyacanthins.

$C_{38}H_{42}O_6N_2$.

Zur Darstellung des Methylätheroxyacanthins wurde nach einer Vorschrift, wie sie Gadamer und v. Bruchhausen [36]), und einer anderen, wie sie Späth und Pickel [37]) anwendeten, gearbeitet. Letztere beruht auf der Einwirkung von ätherischer Diazomethanlösung auf Oxyacanthin in methylalkoholischer Lösung.

10 gr Oxyacanthin wurden in 180 ccm absolutem Methylalkohol warm gelöst und mit absoluter ätherischer Diazomethanlösung, die aus 18 gr Nitrosomethylharnstoff bereitet worden war, 36 Stunden stehen lassen. Der nach dem Abdestillieren der leicht flüchtigen Bestandteile verbleibende Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure gelöst. Nach dem Abfiltrieren wurde stark alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Es verblieb ein dickes bräunliches Öl als Rückstand, dessen Gewicht (= 8 gr) nahezu quantitative Ausbeute erkennen ließ.

---

[36]) A 267, 624; A 269, 115.
[37]) B 62, 2256.

Darstellung des Methyläther-oxyacanthin-dijodmethylates[38]).

$C_{38}H_{42}O_6N_2(CH_3J)_2$.

Das im vorherigen Versuch erhaltene ölige Produkt wurde in Methylalkohol aufgenommen und am Rückflußkühler mit der berechneten Menge Methyljodid erwärmt. Nach Einengen der Lösung kristallisierte das Produkt in gelben Kristallen aus, die sich in Wasser leicht lösten. Der Schmelzpunkt lag bei 260°.

Darstellung der Methinbase des Methylätheroxyacanthins[38]).

$C_{40}H_{40}O_6N_2$.

10 gr Methylätheroxyacanthindijodmethylat wurden in 800 ccm Wasser warm gelöst und mit Silberoxyd (aus 15 gr $AgNO_3$) unter öfterem Umrühren 4 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung wurde von ausgeschiedenem Silberjodid klar filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 200 ccm 20%iger Kalilauge 2 Min. am Drahtnetz zum Kochen erhitzt und rasch abkühlen lassen. Die abgeschiedene Base wurde in Äther aufgenommen. Dies wurde solange fortgesetzt bis sich keine Base mehr abschied und auch der zum Ausschütteln verwandte Äther keinen Rückstand mehr ergab. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, bis sich ein dickes, öliges Produkt bildete. Dies wurde in 10%iger Salzsäure aufgenommen, wobei das Chorhydrat sofort ausfiel. Das Chlorhydrat wurde abfiltriert, in wässeriger Kalilauge gelöst und in Äther geschüttelt sowie mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengung der Ätherlösung kristallisierte die Base in reinster Form mit dem Schmelzpunkt 152° aus.

Die Ausfällung des Chlorhydrates verlief nicht quantitativ. Es verblieb vielmehr in der Salzsäurelösung noch ein beträchtlicher Teil eines dicklichen Öles, das auch nach geraumer Zeit keine Kristallisation zeigte. Das Produkt wurde nicht weiter untersucht.

Zur Darstellung der Methinbase wurde noch ein anderer Weg versucht, um durch Behandlung von 0,5%igem Natriumamalgam auf Methylätheroxyacanthindijodmethylat die Base zu erhalten. Dieser Versuch verlief negativ.

---

[38]) B 62, 2256.

Darstellung der hydrierten Methinbase des Methylätheroxyacanthins durch katalytische Reduktion mit Platinoxyd.

(di-hydro-des-N-Methylätheroxyacanthin).

$C_{40}H_{50}O_6N_2$.

5 gr Methinbase wurden in Eisessig gelöst und mit 0,3 gr Platinoxyd und 1 gr Tierkohle hydriert. Bei den immer unter denselben Bedingungen angesetzten Versuchen war die Schnelligkeit der Wasserstoffaufnahme sehr großen Unterschieden unterworfen. Es wurde aber in allen Fällen die nötige Menge Wasserstoff aufgenommen. In diesem Falle wurde die theoretische Menge Wasserstoff (= 345 ccm) angezeigt.

Der Katalysator wurde abfiltriert und die klar filtrierte Lösung im Vakuum bis fast zur Trockne eingeengt. In ammonikalischem Wasser aufgenommen wurde mit Äther geschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet und zur Kristallisation eingeengt. Auch nach Tagen kristallisierte das ölige Produkt nicht aus. Eine Identifizierung wurde über das Jodmethylat der Methinbase erreicht.

Darstellung des Dijodmethylates der hydrierten Methinbase des Methylätheroxyacanthins.

(di-hydro-des-N-Methylätheroxyacanthin-dijodmethylat).

$C_{40}H_{50}O_6N_2(CH_3J)_2$.

Das aus der vorhergehenden Darstellung erhaltene ölige Produkt wurde in Methylalkohol gelöst und mit der berechneten Menge Methyljodid am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Einengen der methylalkoholischen Lösung kristallisierte das Jodmethylat nach geraumer Zeit aus. Die schneeweißen, in Wasser nur sehr wenig löslichen Kristalle ergaben einen Schmelzpunkt von 236°.

5,428 mg Substanz 10,628 mg CO_2 2,960 mg H_2O
30 mg Substanz 6,38 ccm Normal 1/100 $AgNO_3$
Ber.: ($C_{40}H_{50}O_6N_2 . 2CH_3J$) C = 53,7 % H = 5,97 %
Gef.: C = 53,4 % H = 6,1 %
Ber.: J = 27,08 % Gef.: J = 27,01 %

Darstellung des stickstoffreien Körpers des Methylätheroxyacanthins.

$C_{36}H_{36}O_6$.

5 gr Jodmethylat der hydrierten Methinbase wurden in Wasser und Methylalkohol mit der berechneten Menge Silberoxyd unter öfterem Umrühren auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung wurde vom abgeschiedenen Silberjodid klar filtriert und der restliche Methylalkohol verdampft. Die Lösung wurde sodann auf dem Drahtnetz weiter verkocht und das abgeschiedene ölige Produkt in Äther aufgenommen. Durch die basische Eigenschaft der Methinbase spaltet sich Trimethylamin ohne Zusatz von Lauge ab und es bildet sich der stickstoffreie Körper des Methylätheroxyacanthins. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, um unverändertes Produkt zu entfernen. Der Äther wurde darauf mit Natriumsulfat getrocknet und zur Kristallisation vorsichtig eingeengt. Um Verluste zu vermeiden wurde die obige wässrige Lösung noch mit 50%iger Kalilauge versetzt und verkocht und das abgeschiedene ölige Produkt in Äther aufgenommen. Wie oben gereinigt und zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 2,25 gr.

Bei der Kristalisation ergaben sich weiße verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 125°.

5,001 mg Substanz	14,03 mg CO_2	2,857 mg H_2O
Ber.: ($C_{36}H_{36}O_6$)	C = 76,59%	H = 6,38%
Gef.:	C = 76,51%	H = 6,39%

Oxydation des stickstoffreien Körpers zur Dicarbonsäure.

$C_{34}H_{22}O_{10}$.

1 gr des stickstoffreien Körpers wurde in Aceton, das über Kaliumpermanganat destilliert war, gelöst und mit der berechneten Menge Kaliumpermanganat oxydiert. Da zunächst die Oxydation unvollständig war, wurde nach Zusatz von Natriumcarbonat in alkalischer Acetonlösung weiter oxydiert bis zur bleibenden Rötung der Acetonlösung. Sodann wurde der abgeschiedene Braunstein abfiltriert, 3 mal mit Acetonwasser ausgekocht und die Lösung vorsichtig eingeengt, wobei für das abdestillierte Aceton Wasser zugesetzt wurde. Die Säure wurde dann mit verdünnter Salzsäure gefällt und die abgeschiedene Dicarbonsäure in Äther aufgenommen. Der Äther wurde um evtl. Aldehyd oder unverändertes Ausgangsmaterial auszuschlie-

ßen, mit berechneter Menge Natronlauge geschüttelt. Nach Ansäuern der Natronlauge mit verdünnter Salzsäure wurde die ausgeschiedene Säure wieder in Äther aufgenommen. Schließlich wurde der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und vorsichtig abdestilliert. Die Lösung wurde zur Kristallisation zur Seite gestellt. Auch nach geraumer Zeit zeigte die Säure keine Neigung zur Kristallisation.

Äquivalentbestimmung durch Titration mit n/10 NaOH und n/10 HCl als Indikator Phenolphthalein.

Molekulargewicht $C_{34}H_{32}O_{10}$ Ber.: 600 Gef.: 598
4,851 mg Substanz 12,100 mg CO_2 2,315 mg H_2O
Ber.: ($C_{34}H_{32}O_{10}$) C = 68% H = 5,33%
Gef.: C = 68,05% H = 5,34%

Darstellung des Esters der Dicarbonsäure.

$C_{34}H_{36}O_{10}$.

0,5 gr Dicarbonsäure wurden in absolutem Methylalkohol gelöst und unter Eiskühlung mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt, die aus Nitrosomethylharnstoff und 40%iger Kalilauge erhalten wurde. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde der Äther bis zur Hälfte abdestilliert und mit wenig Bicarbonatlösung geschüttelt, um etwaige nicht veresterte Dicarbonsäure zu entfernen. Die ätherische Schicht wurde im Scheidetrichter getrennt, bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Kristallisation eingeengt. Es verblieb ein gelbliches Öl, das nicht kristallisierte.

4,727 mg Substanz 11,925 mg CO_2 2,424 mg H_2O
Ber.: ($C_{36}H_{36}O_{10}$) C = 68,78% H = 5,72%
Gef.: C = 68,81% H = 5,74%

Spaltungsversuch der Dicarbonsäure des Methylätheroxyacanthins.

0,1 gr Dicarbonsäure wurde in 10 ccm 5%iger Natronlauge gelöst und im Silbertiegel im Autoklaven 4 Stunden lang auf 200° gleich 15 Atmosphären erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther geschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und vorsichtig eingeengt. Es schied sich ein gelbliches Öl ab, das wenig Neigung zur Kristallisation zeigte.

Die mit Äther ausgeschüttelte Salzsäurelösung wurde noch 30 Stunden mit Äther perforiert. Nur etwas verharztes Produkt war die Ausbeute. Ebenso wurde aus der im Vakuum eingedampften Salzsäurelösung aus absolutem Alkohol nur verharztes Produkt erhalten. Beide letzteren Produkte konnten nicht weiter untersucht werden, während das erstere zur Identifizierung der eventuellen Spaltung methyliert und verestert wurde.

Methylierungsversuch und Verestern des mit Natronlauge gespaltenen Produktes.

Das nicht kristallisierte Spaltprodukt wurde in Methylalkohol gelöst und mit Diazomethanlösung, aus Nitrosomethylharnstoff und 40%iger Kalilauge in Äther bereitet, versetzt. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde der Äther bis zur Hälfte abdestilliert, mit wenig Bicarbonatlösung geschüttelt, um eventuell nicht verändertes Produkt zu entfernen. Die ätherische Schicht wurde im Scheidetrichter getrennt, bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Kristallisation eingeengt. Es blieb ein gelbliches Öl zurück, das nicht kristallisierbar war. Zur weiteren Untersuchung wurde dann im Hochvakuum bei 1/1000 mm destilliert, wobei sich ölige Tropfen in der Vorlage abschieden. Auch nach tagelangem Stehen waren die Öltropfen nicht kristallin zu erhalten. Zur Identifizierung des Produktes wurde dann von dem nichtkristallinen Produkt eine Molekulargewichtsbestimmung nach Rast gemacht, die folgendes Ergebnis hatte.

Ber.: für $C_{36}H_{36}O_{10}$ 628 Gef.: 630 (Dicarbonsäureester)
Methoxylbestimmung nach Zeisel-Vieböck:
Ber.: für 6 OCH_3 29,62% Gef.: 29% (Dicarbonsäureester).

An Hand dieser Ergebnisse zeigte es sich, daß die Spaltung mit Natronlauge nicht gelungen war, sondern daß sich der Ester der Dicarbonsäure vom Methylätheroxyacanthin gebildet hatte.

Darstellung des N-Methyltetrahydropapaverins.

$C_{21}H_{27}O_4N$.

Als Ausgangsmaterial wurde zur Darstellung des N-Methyltetrahydropapaverins Papaverinum purum „Merck" verwandt. Entgegen

den Vorschriften verschiedener Autoren wurde die Methylierung nicht in methylalkoholischer Lösung vorgenommen sondern es wurde das Papaverin direkt mit Methyljodid in der Siedehitze am Rückflußkühler versetzt. Schon in der Wärme löst sich das Papaverin in der überschüssigen Menge des Jodmethyls vollkommen auf, um dann gleich als methyliertes Produkt wieder auszufallen. Die Umsetzung verläuft quantitativ, man erhält ein reinstes Produkt vom Schmelzpunkt 118°. Aus Wasser umkristallisiertes Produkt zeigte den Schmelzpunkt von 65° und ist kristallwasserhaltig. Zur Reduktion wurden die Methoden von Amé Pictet und P. Athanesku [39]) nicht angewandt, da sie in ihrer Ausbeute nicht über 50—60% kommen. Aus diesem Grunde wurde eine Arbeit von F. v. Bruchhausen und Kaufmann [40]) zu Grunde gelegt, die die Reduktion mit Zink und Schwefelsäure und Platinchlorid als Katalysator durchführt. Hierbei ist eine gute Ausbeute zu erreichen, aber die Reduktion verläuft nur sehr langsam. Auch amalgamiertes Zink und Essigsäure ergaben keine besseren Resultate. Einen schnelleren Weg dagegen schien die Arbeit von Awe [41]) aufzuweisen. Es wurden 7 g Papaverinjodmethylat in 70 ccm Eisessig, 70 ccm Wasser und 70 ccm 2 n Schwefelsäure gelöst und mit 70 gr amalgamiertem Zink-Cadmiumgemisch (7 + 3) 7 Stunden am Rückflußkühler auf dem Drahtnetz erhitzt. Nach 5 Stunden wurden noch einmal 70 gr Metallgemisch hinzugegeben. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde die noch heiße Lösung wie folgt aufgearbeitet:

Die klar filtrierte Lösung wird in einen Scheidetrichter mit 100 ccm Wasser gegeben, während das Metallgemisch noch 2 mal ausgekocht wird. Die vereinigten Lösungen werden dann nach dem Erkalten und unter Eiskühlung mit Ammoniak versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nachdem mit Natriumsulfat getrocknet war, wurde bis fast zur Trockne das Methylenchlorid abdestilliert und Methylalkohol hinzugesetzt. Auf dem Wasserbade wurde das restliche Methylenchlorid verdampft und zur Kristallisation wenig eingeengt. Zur Reinigung wurde in Salzsäure aufgelöst, unter Eiskühlung mit Ammoniak versetzt und in Äther aufgenommen. Aus dem Äther wurde nach dem Trocknen mit Natriumsulfat das N-Methyltetrahydropapaverin in weißen verfilzten Nadeln vom Schmelzpunkt 115° erhalten. Die Ausbeute war mit 5 gr nahezu quantitativ.

Eine katalytische Reduktion mit den verschiedensten Katalysatoren wie Platin, Palladium, Palladium-Bariumsulfat auch bei Zusatz

---

[39]) B 33, 2347.
[40]) Dissert. Münster 1929.
[41]) B 67, 836; B 1937, 478.

von Tierkohle in Eisessig, verdünnter Essigsäure und mit Natriumacetat war nicht zu erreichen. Die Aufarbeitung ergab in jedem Falle unverändertes Ausgangsmaterial.

Das N-Methyltetrahydropapaverin stellte weiße Nadeln dar, die unlöslich in kaltem Wasser, löslich in Äther, Alkohol, Methanol, Chloroform und Aceton waren.

Darstellung des N-Methyltetrahydropapaverinjodmethylates[42]).

$C_{21}H_{27}O_4N\ (CH_3J)$.

0,9 gr Laudanosin wurde durch dreistündiges Kochen am Rückflußkühler in methylalkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Jodmethyl methyliert. Es wurden schöne durchsichtige Nadeln vom Schmelzpunkt 215—216° erhalten, die in heißem Wasser, Chloroform und Alkohol löslich waren. Die Ausbeute betrug 1 gr.

Darstellung der Methinbase des Laudanosins (Laudanosomethin)[43]).

$C_{22}H_{29}O_4N$.

5 gr Laudanosinjodmethylat wurden in Wasser heiß gelöst und mit der berechneten Menge Chlorsilber, das frisch gefällt war, entjodet. Nach Filtrieren des ausgeschiedenen Jodsilbers wurde die Lösung mit 10%iger Natronlauge versetzt und auf dem Drahtnetz zur Abscheidung der Methinbase erhitzt. Die Rohbase wurde als öliges Produkt erhalten und in 10%iger Salzsäure gelöst. Die Lösung des Chlorhydrates erstarrte bald breiig. Das aus Wasser umkristallisierte Chlorhydrat wurde nach dem Absaugen mit Natronlauge zerlegt und die Base aus Äther oder Ligroin nach Trocknen mit Natriumsulfat kristallinisch in reinster Form erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 94°, die Ausbeute betrug 85% der Theorie (= 3 gr).

Darstellung des dihydro-Laudanosomethins durch katalytische Reduktion mit Palladiumchlorid[44]).

$C_{22}H_{31}O_4N$.

2 gr Methinbase wurden bis zur schwachsauren Reaktion in verdünnter Schwefelsäure gelöst. Die Wasserstoffanlagerung sollte ka-

[42]) l. c.
[43]) l. c.
[44]) l. c.

talytisch erreicht werden. Als Katalysator wurden 0,2 gr Palladiumchlorür in 5%iger Salzsäurelösung unter Zusatz von 1 gr Tierkohle verwandt. Die aufgenommene Wasserstoffmenge betrug 120 ccm, die der theoretischen Menge entsprechen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Base mit verdünnter Natronlauge gefällt und in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand war nach dem Trocknen mit Natriumsulfat ölartig und kristallisierte erst nach einiger Zeit. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther lag der Schmelzpunkt bei 67°, die Ausbeute war quantitativ.

Darstellung des Dihydro-Laudanosomethin-jod-(-chlor-)-methylates.

$C_{22}H_{31}O_4N\ (CH_3J)$.

2 gr hydrierte Methinbase wurden in methylalkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Methyljodid am Rückflußkühler erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion und Einengen der Lösung kristallisierte das Jodmethylprodukt aus dem Methylalkohol aus.

In Wasser aufgenommen wurde es mit der berechneten frisch gefällten Menge Silberchlorid umgesetzt. Nach Filtrieren vom ausgeschiedenen Jodsilber wurde die Lösung etwas eingeengt und für die Weiterverarbeitung nicht kristallisiert.

Darstellung des stickstoffreien Körpers vom Laudanosin.

$C_{20}H_{24}O_4$.

Die eingeengte Lösung des Dihydrolaudanosomethinchlormethylates wurde auf dem Drahtnetz mit 50%iger Natronlauge am Rückflußkühler bis zur Abscheidung der Base verkocht. Die Base wurde in Äther aufgenommen und ergab beim Einengen und Trocknen mit Natriumsulfat ein öliges Produkt, das auch nach längerem Stehen nicht kristallisieren wollte. Auch ein Gemisch von Methylalkohol und Chloroform vermochte die Kristallisation nicht zu erreichen. Erst durch Extrahieren des dicken öligen Produktes mit Äther gelang die Kristallisation. Es wurden lange weiße verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 73° erhalten.

4,697 mg Substanz 12,535 mg CO_2 3,160 mg H_2O

Ber.: ($C_{20}H_{24}O_4$) C = 73,1% H = 7,3%

Gef.: C = 72,8% H = 7,5%

Darstellung der Carbonsäure des stickstoffreien Körpers vom Laudanosin.

$C_{19}H_{22}O_6$.

1 gr des stickstoffreien Körpers wurde in Aceton, das über Kaliumpermanganat destilliert war, gelöst und mit der berechneten Menge Kaliumpermanganat oxydiert. Der ausgeschiedene Braunstein wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser ausgekocht. Die vereinigten Lösungen wurden auf dem Wasserbade erwärmt und das Aceton abdestilliert. Die wässrige Lösung wurde darauf mit Salzsäure schwach angesäuert und im Scheidetrichter mit Äther geschüttelt. Um unverändertes Ausgangsmaterial auszuschließen, wurde die Ätherlösung wieder mit Natronlauge geschüttelt und erstere aus dem Scheidetrichter abgelassen. Die alkalische Lösung wurde angesäuert und wieder in Äther aufgenommen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde auf dem Wasserbade eingeengt. Es kristallisierte die Säure in weißen nadelförmigen Kristallen aus, die in Methylalkohol löslich waren. Der Schmelzpunkt lag bei 166—167°.

4,820 mg Substanz 11,660 mg CO_2 2,785 mg H_2O

Ber.: ($C_{19}H_{22}O_6$) C = 65,89% H = 6,36%

Gef.: C = 65,97% H = 6,39%

Darstellung des Esters der Carbonsäure.

$C_{20}H_{24}O_8$.

0,5 gr Carbonsäure wurden in absolutem Methylalkohol gelöst und unter Eiskühlung mit einer Diazomethanlösung versetzt, die aus Nitrosomethylharnstoff und 40%iger Kalilauge erhalten wurde. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde der Äther etwas abdestilliert und mit wenig Bicarbonatlösung geschüttelt, um evtl. nicht veresterte Carbonsäure zu entfernen. Die ätherische Schicht wurde im Scheidetrichter getrennt, bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Kristallisation eingeengt. Nach einiger Zeit kristallisierten weiße lange nadelförmige Kristalle aus.

Die vorliegende Arbeit wurde vom Wintersemester 1935/36 bis zum Wintersemester 1937/38 am Institut für pharmazeutische und angewandte Chemie der Universität Würzburg ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Fr. v. Bruchhausen

für sein großes Entgegenkommen und sein wohlwollendes Interesse an dem Fortgang der Arbeit auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 9. Juli 1910 wurde ich, Johann-Hermann Busch, als Sohn des Baumeisters Anton Busch und seiner Ehefrau Johanne, geb. Lampe zu Bremen geboren.

Nach dem Besuch des Realgymnasiums zu Bremen legte ich Ostern 1930 die Reifeprüfung ab. Nach zweijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikant in der Hagenmarkt-Apotheke in Braunschweig bestand ich dort im Frühjahr 1932 das pharmazeutische Vorexamen. Mein Assistentenjahr verbrachte ich in der Adlerapotheke in Bad Harzburg a. Harz. Im Sommersemester 1933 begann ich mein Studium an der Universität Würzburg. Hier legte ich am Schluß des Wintersemesters 1934/35 mein pharmazeutisches Staatsexamen ab.

Zwecks späterer Promotion setzte ich das Studium an der Universität zu Würzburg fort und war bis zum Wintersemester 1937/38 mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt.